



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
DEPARTAMENTO DE MEDICINA SOCIAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA
MESTRADO EM SAÚDE PÚBLICA BASEADA EM EVIDÊNCIAS

SUORTE VENTILATÓRIO AO NASCER E ASSOCIAÇÃO COM DOENÇAS
RESPIRATÓRIAS AOS SEIS ANOS: COORTE DE NASCIMENTOS 2004,
PELOTAS, RS.

FLAVIO SERGIO CHIUCHETTA

Orientadora: Alicia Matijasevich

Coorientador: Tiago Neuenfeld Munhoz

Pelotas, 2014.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
DEPARTAMENTO DE MEDICINA SOCIAL



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA
MESTRADO EM SAÚDE PÚBLICA BASEADA EM EVIDÊNCIAS

SUPORTE VENTILATÓRIO AO NASCER E ASSOCIAÇÃO COM DOENÇAS
RESPIRATÓRIAS AOS SEIS ANOS: COORTE DE NASCIMENTOS 2004,
PELOTAS, RS.

Dissertação apresentada ao programa de pós-graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Saúde Pública Baseada em Evidência.

Orientadora: Alicia Matijasevich

Coorientador: Tiago Neuenfeld Munhoz

Pelotas, 2014.

Banca examinadora**Alicia Matijasevich**

Universidade Federal de Pelotas

Universidade de São Paulo

Fernando Celso Lopes Fernandes de Barros

Universidade Federal de Pelotas

Universidade Católica de Pelotas

Elaine Pinto Albernaz

Universidade Federal de Pelotas

Universidade Católica de Pelotas

“Todo homem tem sua história... sua trajetória... sua caminhada na vida. Alguns deixam suas lembranças... suas marcas... suas pegadas. Poucos deixam saudades... recordações. Outros, que são a minoria, além de saudades deixam sábios ensinamentos. Estes estarão sempre em nossa memória... lembrados com carinho e guardados em arquivos vivos na nossa mente. O Espírito é eterno.” (O autor)

À minha querida esposa, amada companheira e mãe afetuosa, por sua paciência, pelo seu apoio e por sua ternura.

Às minhas amadas filhas, que são as nossas alegrias, as nossas inspirações... o gáudio, o júbilo de nossa vida.

Aos queridos pacientes, João, Pedro, Maria, José, Joana, enfim... todos foram importantes para este estudo, que foi realizado com amor e carinho, em prol da saúde universal.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a DEUS pelo seu infinito amor e pela bondade de estar sempre presente junto às nossas atividades, levando se não a cura, o conforto aos nossos pacientes.

Aos meus pais, que me contemplaram com o tesouro do amor, da educação e do princípio moral.

À minha segunda família, minha sogra, meu sogro e meu cunhado, pelo carinho e incentivo.

Às minhas três mulheres amadas de minha vida, Nadia, Caroline e Isadora, que são meu alento.

À minha orientadora Alicia Matijasevich, que esteve sempre presente com seus ensinamentos, suas correções, sua dedicação, com um valor inestimável... Muito Obrigado.

Ao meu coorientador Tiago N. Munhoz, pela paciência, ensinamento e correção deste estudo... Muito Obrigado.

A todos os funcionários do Programa de Pós Graduação de Epidemiologia da UFPEL. Em especial ao setor da coorte de nascimento de 2004.

Às mães e crianças que participaram da coorte de nascimento de 2004... um afetuoso Obrigado.

A todos da equipe de saúde que trabalham nas UTIs Neonatais, com amor, respeito e carinho para restabelecer a saúde de nossos pequenos pacientes, devolvendo-os às suas famílias... o nosso muito obrigado.

RESUMO

Objetivo: avaliar a associação entre suporte ventilatório no período neonatal e doenças respiratórias, asma e pneumonia aos seis anos de idade numa coorte de crianças.

Métodos: Estudo de coorte prospectivo iniciado ao nascimento. A exposição principal do estudo foi o suporte ventilatório ao nascimento, definido como o uso de pressão contínua positiva nasal (CPAPn) e/ou ventilação mecânica (VM) por mais de três horas desde o momento da hospitalização ao nascimento até os 28 dias de vida. Os desfechos analisados foram a presença de chiado no peito nos últimos doze meses, o diagnóstico médico de asma alguma vez na vida e o episódio de pneumonia ocorrido entre a alta hospitalar ao nascimento e os 6 anos de idade. Foram realizadas análises brutas e ajustadas para potenciais variáveis de confusão usando Regressão de Poisson.

Resultados: Das 3.624 crianças pertencentes à coorte com informação dos desfechos de estudo, 6% hospitalizaram em UTI neonatal ao nascimento e destes quase a metade requereu algum modo de suporte ventilatório. O uso de CPAPn e VM ou unicamente VM esteve associado com chiado no peito e diagnóstico médico de asma mesmo após ajuste para características maternas e das crianças. A associação entre suporte ventilatório e pneumonia nos primeiros seis anos de vida somente esteve presente na análise bruta.

Conclusões: Os resultados do presente estudo alertam para as complicações respiratórias a médio prazo do suporte ventilatório realizado no período neonatal.

Palavras chave: suporte ventilatório, pneumonia, asma, estudo de coortes, infância

Abstract

Objective: To evaluate the association between the use ventilatory support during the neonatal period and the occurrence of respiratory diseases, asthma, and pneumonia among six-year-old children.

Methods: Prospective birth cohort study. The study's main exposition was ventilatory support at birth, defined as the use of nasal continuous airway pressure (CPAPn) and/or mechanical ventilation (MV) for more than three hours from the time of hospitalization at birth until the child's first 28 days of life. The outcomes of the study were occurrence of wheezing in the chest within the 12 months prior to the interview, medical diagnosis of asthma ever in the child's life and occurrence of pneumonia between hospital discharge after birth and the sixth year of life. Crude and adjusted analyzes for potential confounder variables were performed using Poisson Regression.

Results: Six percent of the 4231 cohort children were admitted to a neonatal intensive unit (NIU) at birth and 121 (47.6%) required ventilator support. We analyzed 3624 children with available information for outcome variables. The use of CPAPn and MV, or only MV, was associated with wheezing and medical diagnosis of asthma, even after adjustment for several maternal and child's characteristics (PR 2.7 IC 95% 1.3-5.8 e PR 3.6 IC 95% 1.7-7.4, respectively). The association between ventilatory support and pneumonia in the first six years of life was only found in the crude analysis.

Conclusions: The study's results highlight medium-term respiratory complications of ventilatory support performed in the neonatal period.

Keywords: ventilatory support, pneumonia, asthma, longitudinal studies.

LISTA DE FIGURAS

Quadro 1	Estratégias de busca bibliográfica	25
Figura 1	Modelo Conceitual de Análise	34
Quadro 2	Descrição das variáveis distais	41
Quadro 3	Descrição das variáveis proximais	42
Quadro 4	Orçamento do projeto de pesquisa	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Sobrevida na internação do período neonatal por faixa de peso ao nascimento, Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais, 2011 (n=1342)	21
Tabela 2	Sobrevida na internação do período neonatal por Idade Gestacional ao nascimento, Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais, 2011 (n=1342)	21
Tabela 3	Sobrevida dos Recém-Nascidos na internação do período neonatal por faixa de peso de nascimento Rede Gaúcha De Neonatologia, 2008/2009 (n=2.280)	22
Tabela 4	Nascidos Vivos em 2004 para Rio Grande do Sul (RGS) e Pelotas conforme idade gestacional em semanas (DATASUS)	23
Tabela 5	Nascidos Vivos em 2004 para Rio Grande do Sul (RGS) e Pelotas conforme Peso ao Nascer (DATASUS)	25

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BVS = Biblioteca Virtual de Saúde

CO₂ = Gás carbônico ou Dióxido de Carbono

CPAP = Pressão Contínua Positiva

CVF = Capacidade Vital Forçada

DBP = Displasia Broncopulmonar

DMH = Doença de Membrana Hialina

DPC = Doença Pulmonar Crônica

FEF₂₅₋₇₅ = Fluxo Expiratório Forçado entre 25 e 75% da curva de CVF

FiO₂ = Fração Inspirada de Oxigênio

IG = Idade Gestacional

OMS = Organização Mundial da Saúde

O₂ = Oxigênio

PIP = Pressão Inspiratória Positiva

RCIU = Restrição de Crescimento Intra Uterino

RN = Recém-nascido

RNMBP = Recém-nascido de muito baixo peso ao nascer (peso \leq 1.500 gramas)

RS = Rio Grande do Sul

RX = Raios-X

SAM = Síndrome de Aspiração de Mecônio

SDR = Síndrome Distress Respiratório ou Síndrome de Desconforto Respiratório

SRN = Suporte Respiratório Neonatal

SVN = Suporte Ventilatório Neonatal ou Suporte Ventilatório ao nascimento

TTRN = Taquipnéia Transitória do Recém-nascido ou Síndrome do Pulmão Úmido

UTIN = Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

UTIP = Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica

VC = Volume Corrente

VEF1 = Volume Expiratório Forçado no tempo do primeiro segundo

VM = Ventilação Mecânica

VSR = Vírus Sincicial Respiratório

SUMÁRIO

1. TEMA DE ESTUDO	19
2. INTRODUÇÃO.....	20
2.1. HISTÓRIA DA NEONATOLOGIA NO MUNDO.....	20
2.2. HISTÓRIA DA NEONATOLOGIA NO BRASIL	24
2.3. DISTRIBUIÇÃO DOS LEITOS DE UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL NO BRASIL.....	25
2.4. DESENVOLVIMENTO PULMONAR E FISIOPATOLOGIA DAS VIAS RESPIRATÓRIAS	25
2.5. PATOLOGIAS QUE REQUEREM USO DE SUPORTE VENTILATÓRIO AO NASCIMENTO	27
2.6. MODALIDADES DE SUPORTE VENTILATÓRIO	28
2.7. FREQUÊNCIA E IMPORTÂNCIA DA MORBIDADE RESPIRATÓRIA NAS CRIANÇAS NO MUNDO E NO BRASIL.....	29
2.8. ALGUNS DADOS DE MORTALIDADE E SOBREVIVÊNCIA NO PERÍODO NEONATAL.....	29
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	33
3.1. CONSEQUÊNCIAS A CURTO, MÉDIO E LONGO PRAZO DOS PACIENTES QUE USARAM SUPORTE VENTILATÓRIO AO NASCER SEGUNDO UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	33
3.2. CONSEQUÊNCIAS EM CURTO PRAZO	35
3.3. CONSEQUÊNCIAS A MÉDIO E LONGO PRAZO	35
4. MODELO TEÓRICO CONCEITUAL	41
5. JUSTIFICATIVA	44
6. OBJETIVOS	44
5.1. GERAIS	44
5.2. ESPECÍFICOS	44
7. HIPÓTESES.....	45
8. METODOLOGIA.....	46
8.1 METODOLOGIA DA COORTE DE NASCIMENTOS DE PELOTAS DE 2004.....	46
8.2. METODOLOGIA DO PROJETO.....	47
8.2.1. DELINEAMENTO	47
8.2.2. POPULAÇÃO EM ESTUDO	47
8.2.3. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	47
8.2.4. COLETA DOS DADOS E INSTRUMENTOS.....	47
8.2.5. QUESTIONÁRIOS.....	48

8.2.6. DEFINIÇÃO DE DESFECHO.....	48
8.2.7. DEFINIÇÃO DA VARIÁVEL DE EXPOSIÇÃO PRINCIPAL.....	48
8.2.8. VARIÁVEIS DE EXPOSIÇÃO QUE VÃO SER ESTUDADAS.....	49
8.2.9. PROCESSAMENTO DE DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	51
9. MATERIAL E ORÇAMENTO.....	52
10. ASPECTOS ÉTICOS.....	53
11. DIVULGAÇÃO DOS RESULTADOS.....	54
12. CRONOGRAMA.....	55
13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	56
ANEXO 1 - QUESTIONÁRIO.....	61
ANEXO 2 - SOLICITAÇÃO DE AUTORIZAÇÃO PARA PESQUISA EM PRONTUÁRIO CLÍNICO.....	62
ANEXO 3 - TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS.....	63
ANEXO 4 – QUADRO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	64

PROJETO DE PESQUISA



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
DEPARTAMENTO DE MEDICINA SOCIAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA
MESTRADO EM SAÚDE PÚBLICA BASEADA EM EVIDÊNCIAS

PROJETO DE PESQUISA

**SUORTE VENTILATÓRIO AO NASCER E ASSOCIAÇÃO COM DOENÇAS
RESPIRATÓRIAS AOS SEIS ANOS: COORTE DE NASCIMENTOS 2004,
PELOTAS, RS.**

FLAVIO SERGIO CHIUCHETTA

ORIENTADORA: ALICIA MATIJASEVICH

COORIENTADOR: TIAGO NEUENFELD MUNHOZ

Pelotas, 2013.

RESUMO

A unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) surgiu aproximadamente há quatro décadas com a finalidade de assistência ao recém-nascido (RN) prematuro ou doente. Com a evolução das pesquisas iniciou o uso de medicamentos como o corticoide no pré-natal e o surfactante no período neonatal, ocasionando a diminuição da taxa de mortalidade destes RN. E, com o avanço tecnológico, houve o desenvolvimento de melhores aparelhos de ventilação mecânica e sua monitorização junto a estes recém-nascidos, levando ao aumento da sobrevida.

Foi no fim da década de 1980 que começaram a surgir os primeiros estudos com esta população de RN, que usaram suporte ventilatório ao nascimento associando a possíveis alterações na função pulmonar e com doenças e sintomas respiratórios durante a infância. Contudo, só a partir do ano de 2000 é que começou a haver uma maior produção de estudos de coortes para avaliar esta associação de suporte ventilatório ao nascimento e a doenças respiratórias na vida futura. No entanto, são poucos estes estudos, sendo necessárias mais pesquisas para poder concluir quais os efeitos a médio e longo prazo do uso de suporte ventilatório ao nascimento e problemas respiratórios futuros. Assim, o objetivo deste estudo será avaliar a associação entre suporte ventilatório ao nascimento e doenças respiratórias aos seis anos de idade nas crianças pertencentes á Coorte de Nascimentos de 2004, Pelotas, Rio Grande do Sul.

1. TEMA DE ESTUDO

A proposta do projeto é estudar a associação entre suporte ventilatório ao nascimento e doenças respiratórias aos seis anos de idade, nas crianças pertencentes á Coorte de Nascimentos de 2004, Pelotas, Rio Grande do Sul.

2. INTRODUÇÃO

2.1. HISTÓRIA DA NEONATOLOGIA NO MUNDO

A história da Neonatologia é indissociável da história da Pediatria. A Neonatologia (do latim: ne (o) – novo; nat (o) – nascimento e logia – estudo), é uma sub especialidade da Pediatria que se ocupa das crianças desde o nascimento até os 28 dias de vida.

Já na antiguidade havia uma preocupação de reconhecer as patologias pediátricas e seus possíveis tratamentos, como foi descrito no papiro médico egípcio de Ebers do século XVI A.C.. Este é o texto mais antigo conhecido relativo à medicina infantil, revelando a prática do aleitamento artificial do recém-nascido (RN) nesta civilização. Na Índia são os escritos brâmanes datados de 500 anos A.C., que apresentam a primeira indicação histórica do exame médico perinatal e que assinalam a importância da higiene infantil. No *“Corpus Hippocraticum”* existem descrições sobre malformações e luxações congênitas. No século II, Sorano de Éfeso escreveu um livro de Ginecologia que incluía alguns capítulos sobre o aleitamento, a higiene da criança, noções de natureza ortopédica e algumas doenças frequentes. Assim também, na medicina Hebraica consta o registro de algumas patologias neonatais (como: anemia, pletora, atresia anal), e a primeira descrição histórica da hemofilia apresentada nas situações de contra-indicação à circuncisão.^{1, 2}

Na Idade Média, Rhazès e Avicena¹ contribuíram de forma importante com os primeiros tratados de patologias infantis. No fim deste período e no início da Idade Moderna, houve uma forte representação do recém-nascido e da criança na arte, denotando um papel mais importante na sociedade.¹

No início da Idade Moderna surgiram a impressão de vários tratados de doenças infantis, dentre os mais importantes foram *“Libellus de Egritudinibus Infantium”* de Paulus Bagellardus em 1472, *“De Custodienda Puerorum Sanitate ante partum in partu et ac post partum”* de Giacomo Tronconi em 1593 e *“De Morbis Puerorum Tractatus”* do autor Hieronymus Mescurialis em 1583. O primeiro tratado publicado referente à medicina infantil em língua inglesa foi em 1545 *“The Boke of Children”*. Este período da história, principalmente o século XVII, caracterizou-se por estudar a fisiologia, a histologia, a embriologia e também por descrever as patologias como a difteria, escarlatina, rubéola,

varíola e a varicela. No mesmo período introduziu-se o fórceps obstétrico pela família Chamberlen. Ao longo destes séculos a assistência ao recém-nascido era da competência, na maioria das vezes, da pessoa que assistia ao parto; o que não implicava que fosse o médico, podendo ser a parteira.

O início da Idade Contemporânea é marcado pela publicação de duas obras que antecedem a pediatria moderna, uma de autoria de Nils Rosen Von Rosenstein em 1764, e outra de Michaël Underwood em 1784. Estes tratados revelam alguns cuidados da alimentação, da higiene e de algumas doenças de recém-nascidos. Charles Michael Billard em 1818, do “*Hospice des Enfants Truvés*” publicou o primeiro texto clínico de patologias de recém-nascido “*Traité des Maladies des Enfants Nouveau-Nés et à la Mamelle*”, sendo considerado um dos pioneiros da medicina neonatal. James Blundell em 1834 recomendava a insuflação pulmonar através da aplicação de um cateter endotraqueal de prata. Schultze, Dew e Silvester publicaram obras sobre a ressuscitação do recém-nascido grave, como em 1858 “A new method of resuscitating still-born children, and of restoring person apparently drowned or dead” e em 1893 “Establishing a new method of artificial respiration in asphyxia neonatorum”.

Depois da segunda metade do século XIX surgiram várias publicações, como de Gerhardt médico alemão que publica um volumoso tratado de Pediatria com a colaboração de outros eminentes pediatras alemães. O nome de Ritter von Reuss está relacionado com a Clínica Pediátrica de Praga e J. Bokai como “*Hôpital Enfants Pauvres*” de Budapeste. Charles West foi considerado o maior especialista inglês do seu tempo com publicações de várias obras como “Lectures on the diseases of infancy and childhood” em 1854, “On some disorders of the nervous system in childhood: being the Lumleian lectures delivered at the Royal college of physicians of London” em 1871, “Lectures on the diseases of infancy and childhood” em 1874 e outras diversas obras. Outros autores europeus também contribuíram com o progresso da neonatologia e pediatria.^{1, 4-6}

Nos Estados Unidos, a pediatria sofreu a influência alemã no fim do século XIX e francesa no começo do século seguinte, nomes como os de J. L. Smith, que foi professor no “*Bellevue Hospital Medical College*”, e A. Jacob, que foi titular da primeira disciplina de Pediatria no “*New York Medical College*”, fundador da secção pediátrica da Associação Médica Americana, da Associação de Medicina da Nova Iorque e primeiro presidente da Sociedade Americana de Pediatria, ambos deram uma valiosa contribuição para o progresso da pediatria americana.¹

Em 1878 o professor obstetra Stéphanie Etienne Tarnier idealizou a primeira incubadora, instalada na “Maternité de Port Royal” de Paris fazendo diminuir a taxa de mortalidade infantil de 66% para 38% das crianças que nasceram com peso inferior de 2000g nesta maternidade. Ele também publicou artigos sobre aleitamento materno e nutrição do prematuro usando sonda nasal e oral. O obstetra francês Pierre Budin (discípulo de Tarnier) é considerado o pai da Neonatologia moderna, termo que viria a ser introduzido na nomenclatura médica somente em 1963 por Alexander Schaffer. Budin, em 1892, escreveu o primeiro livro referente a parto prematuro, alimentação do prematuro, cuidados com higiene, manutenção da temperatura, uso de incubadora e outros assuntos relacionados ao manuseio do RN prematuro. Em 1888, o médico alemão Karl Siegmund Crédé introduziu na prática clínica, o nitrato de prata a 2% na prevenção da conjuntivite neonatal. ^{1, 2, 7-13}

Por volta de 1910, os médicos Hoerder, Engelmann e August Ritter Von Reuss descrevem em momentos diferentes artigos sobre ventilação pulmonar. Em 1912, o médico francês, Victor Henri Hutinel fundadou a Associação Internacional de Pediatria. O médico Martin Coney (aluno de Budin) propagou na Europa os conhecimentos no atendimento dos prematuros e o uso da incubadora de Tarnier modificada por Budin, fazendo exposição pública dos recém-nascidos prematuros, sendo o criador da primeira unidade de cuidados intensivos de recém-nascidos. Após uma exibição em Chicago organizada por Coney, apresentando RN prematuros em incubadora, o pediatra Julius Hess criou um centro para assistência dos recém-nascidos prematuros naquela cidade em 1922 no “Sarah Morris Premature Center” do “Michael Reese Hospital” de Chicago, além de publicar um compêndio intitulado “Doenças de crianças prematuras e congênitas”. Ele também implantou a disciplina de neonatologia, criou o “Box de Oxigênio Hess” (seria uma espécie de incubadora com oxigênio) utilizado para o tratamento de distúrbios respiratórios e projetou uma incubadora de transporte. ^{1, 2, 12-15}

A partir da II Guerra Mundial é que os pediatras se dedicaram ao estudo da prematuridade com a colaboração de patologistas tendo sido identificada a doença da membrana hialina, em 1949, reconhecida por Miller como situação clínica pós-natal. Em 1957, Richard Pattle e John Clemente`s descobriram as propriedades da parede interna do alvéolo. Em 1959, Mary Ellen Avery`s e Jere Mead`s descreveram a imaturidade funcional pulmonar devida à deficiência na síntese do surfactante pulmonar. Ainda em 1957, na cidade do Cabo (África do Sul), o pediatra Patrick Smythi e o anestesiológico Arthur Bull,

trataram recém-nascidos com tétano neonatal e ventilaram mecanicamente dez pacientes por dez dias utilizando traqueostomia e bloqueio neuromuscular. ^{1, 11, 13, 16, 17}

Na década de 1950 e 1960 ocorreu a publicação da obra “Diseases of the Newborn” de Schaffer. Verificou-se, ainda, a proliferação dos bancos de leite materno, a introdução da fototerapia para o tratamento da hiperbilirrubinemia por Cremer, o método de avaliação do estado do recém-nascido ao 1.º ao 5.º minuto de nascimento por Virgínia Apgar, a cateterização da veia umbilical para a exsanguíneo transfusão na Eritroblastose fetal por Diamond e col., a descrição histológica da leucomalacia periventricular por Banker e Larroche e a taquipneia transitória do recém-nascido por Avery e colab. ^{1, 2, 13}

Na década de 1970, observou-se o aparecimento das primeiras unidades de terapia intensivas neonatais (UTIN) no mundo. George A. Gregory, em 1971, apresentou um modo inovador, para a época, de ventilação mecânica, que foi a introdução da pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP). ^{1, 18}

Na década de 1980, surgiu a oxigenação extracorpórea por membrana (ECMO) nas situações de falência pulmonar total reversível e na hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido, prática que decresce na década seguinte graças ao uso de óxido nítrico e estratégias de ventilação mecânica mais eficiente. Neste período, descobre-se a aplicação da crioterapia no tratamento da retinopatia da prematuridade. Em períodos distintos, os professores Bowlby, Klaus e Brazelton reforçam o vínculo do apego entre os pais e o recém-nascido minimizando os traumas psíquicos. Em 1980, com a pesquisa do surfactante artificial e a publicação do artigo “Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease” por Fujiwara¹⁹, houve mudança na evolução e prognóstico da Doença de Membrana Hialina, tornando-se o surfactante um marco importante para a neonatologia. O uso de glicocorticoide ante natal para mães que estavam em trabalho de parto prematuro foi descrito por G.C. Liggins em 1969 (trabalho publicado em pesquisa com ovelhas) e em 1972 (trabalho publicado com tratamento de gestantes que entraram em trabalho de parto prematuro). ^{1, 10, 11, 19-26}

A partir da década de 1990 até os dias atuais, a neonatologia viu-se beneficiada pelo avanço tecnológico, científico e intervencionista. Tecnologias como: Ultrassonografia com Doppler, tomografia computadorizada por PET-SCAN, ressonância magnética, equipamento de monitorização e ventilação mecânica, tornaram-se importantes métodos no manejo dos recém-nascidos doentes. Também, o conhecimento de técnicas de estimulação

neurossensorial e novas terapias medicamentosas têm contribuído para o aprimoramento da assistência ao recém-nascido doente nas UTINs nas últimas épocas.^{1, 11, 13, 27}

2.2. HISTÓRIA DA NEONATOLOGIA NO BRASIL

No Brasil, os primeiros berçários surgiram em 1945 e com o transcorrer do tempo se diferenciaram em berçário tradicional e berçário de alto risco, onde eram internados os RN prematuros e RN doentes. A partir da década de 1980, os berçários de alto risco transformaram-se em unidades de internação neonatal e unidades de terapia intensiva neonatal (UTIN).^{28, 29}

As unidades de terapia intensiva pediátrica (UTIP) surgiram antes das UTIN. Foi no início da década de 1970 que surgiram as UTIs pediátricas no Brasil; em 1971 no Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro (primeira UTIP do Brasil) e, após, em 1974, a UTIP do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.³⁰

Em 1978, surgiram as primeiras unidades de internação neonatal com cuidados intensivos no Rio Grande do Sul, sendo também as primeiras do Brasil. A partir deste momento, oficializava-se a luta para redução da mortalidade neonatal e, por consequência, infantil. Em janeiro daquele ano, inaugurou-se a UTIN do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas, em fevereiro, a do Hospital Universitário da Pontifícia Universidade Católica, ambos na cidade de Porto Alegre (RS) e, em 1980, foi implantada a UTIN do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Em 1987, na cidade de Florianópolis (SC), o Hospital Infantil Joana de Gusmão inaugurou a sua UTIN.³¹⁻³³

No ano de 1988, na cidade de Pelotas (RS), no Hospital Escola da Universidade Federal de Pelotas, surgiu a UTIP mista (pediátrica e neonatal) e, logo a seguir, em 1990, inauguraram-se as UTIP (também mista) do Hospital Universitário São Francisco de Paula da Universidade Católica de Pelotas e do Hospital Sociedade Portuguesa de Beneficência de Pelotas, sendo que esta última encerrou suas atividades em maio de 2003.

2.3. DISTRIBUIÇÃO DOS LEITOS DE UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL NO BRASIL

Em consulta, no mês outubro de 2012, à base de dados DATASUS – Secretaria de Atenção à Saúde – Cadastro Nacional de Estabelecimento de Saúde (CNES) foram encontradas as seguintes informações em relação a leitos de UTIN, seja tipo I, II ou III, classificação conforme Nota Informativa 2010 sobre credenciamento de Leitos de UTI publicada, em 14 de setembro de 2010:

- No Brasil estão disponíveis 8005 leitos de UTIN, sendo que credenciados ao SUS são 4055 leitos de UTIN e não credenciados ao SUS são 3950 leitos de UTIN.
- No Rio Grande do Sul há 507 leitos de UTIN, sendo do SUS 380 leitos de UTIN e não SUS 127 leitos de UTIN.
- Em Pelotas (RS) existem 12 leitos de UTIN, todos credenciados pelo Sistema Único de Saúde (SUS). E, ainda, esta cidade conta com 10 leitos de unidade de cuidados intermediário neonatal convencional e dois leitos de cuidados intermediários neonatal canguru.^{34, 35}

Vários autores afirmam em relação à distribuição e ao acesso aos leitos em UTIN disponíveis, que não existe equidade na distribuição de leitos no setor público e nem no setor privado, assim como, também não existe nas regiões metropolitana e no interior. A necessidade de leitos neonatais varia entre os diferentes países e regiões em razão dos números de nascidos vivos, do percentual de RN admitidos em UTIN e da média de permanência dos pacientes na unidade. E, ainda, as ocorrências de nascimentos prematuros, de RN de baixo peso e de gestação de alto risco podem resultar no aumento da necessidade de maior número de leitos em UTIN.^{30, 36-43}

2.4. DESENVOLVIMENTO PULMONAR E FISIOPATOLOGIA DAS VIAS RESPIRATÓRIAS

O desenvolvimento pulmonar de um recém-nascido de 40 semanas de vida pode ser dividido por cinco fases: embrionária, pseudoglandular, canalicular, sacular e alveolar. Por volta das 20 semanas de vida as vias aéreas estão quase completas, podendo ser identificadas células epiteliais pneumatócitos tipo I e células mais especializadas, que são

os pneumatócitos tipo II, responsáveis pela síntese de surfactante. O período de viabilidade para o nascimento de prematuros é considerado geralmente após as 23 semanas de vida, porque neste estágio o desenvolvimento do pulmão está na transição da fase canalicular para sacular. A maturidade pulmonar depende da presença de surfactante, que é uma substância tensa ativa sintetizada pelos pneumatócitos tipo II que evita o colapso alveolar no final da expiração. Estas células estão presentes desde 20 a 24 semanas de gestação, sendo que a partir das 24 semanas pode ser detectado o dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), um dos principais elementos do surfactante. As primeiras estruturas alveolares aparecem depois de 30 a 32 semanas de gestação. O surfactante pode ser sintetizado e reciclado efetivamente ao redor de 34 a 35 semanas de gestação. A partir das 36 a 37 semanas de gestação os alvéolos estão mais desenvolvidos, chegando com 40 semanas a 50 milhões de unidades alveolares. Aos três anos de idade completam os estágios de desenvolvimento e maturação pulmonar aumentando os números de alvéolos a 300 milhões. Após os 8 a 9 anos de idade o crescimento e desenvolvimento das unidades alveolares expandem-se de forma mais lenta até a vida adulta, quando podem chegar aproximadamente ao número de 600 milhões de alvéolos. ⁴⁴⁻⁴⁶ O desenvolvimento dos vasos sanguíneos pulmonares estão intimamente ligados à fase alveolar, sendo que existem dois mecanismos de crescimento capilar: a vasculogênese, processo que envolve a formação de novos vasos sanguíneos a partir de células progenitoras mesenquimais; e a angiogênese, processo fisiológico que envolve o crescimento de novos vasos sanguíneos a partir de vasos pré-existentes através de células endoteliais. Durante as fases embrionária e pseudoglandular, ocorre o crescimento da vasculogênese. Na 17ª semana de gestação inicia a fase canicular e novos vasos sanguíneos começam a formar-se através da angiogênese. A maturação do sistema vascular ocorre entre 20ª e a 32ª semana de gestação, estando completa no final de período.

44-46

O curso normal da formação pulmonar pré e pós-natal depende de uma complexa rede de fatores que regulam o desenvolvimento vascular e a diferenciação das vias aéreas. No período neonatal, o desenvolvimento pulmonar normal pode ser alterado a qualquer momento levando a um quadro clínico de doença pulmonar crônica neonatal. A prematuridade é a causa prevista mais importante na fisiopatologia da doença pulmonar crônica neonatal, e esta doença é inversamente proporcional à idade gestacional de nascimento, mas há outros fatores que podem contribuir para o desenvolvimento desta patologia. O uso de oxigênio por métodos não invasivos ou através de suporte ventilatório

pode levar à toxicidade do oxigênio. O tipo de suporte ventilatório e seu modo de administração podem levar a complicações como o barotrauma (lesão causada pela hiperdistensão alveolar durante a ventilação mecânica), o atelectrauma (lesão pulmonar provocada pelos ciclos repetidos de colapso e reexpansão alveolar) ou o volutrauma (lesão causada pela hiperdistensão das estruturas pulmonares consequente ao uso de alto volume corrente (VC) durante a ventilação mecânica). Em consequência do quadro de infecção nasoconial, corioamnionite, altas taxas de oxigênio e da ventilação mecânica com pressão positiva ocorre a liberação de substâncias inflamatórias endógenas, causando lesão tecidual local e à distância, e com isto leva a alterações no desenvolvimento pulmonar e vascular. O início tardio da nutrição enteral pode produzir stress oxidativo levando a alterações no desenvolvimento pulmonar e na produção do surfactante. Outras alterações como persistência do canal arterial e edema pulmonar podem levar a injúria pulmonar. As doenças congênitas como hérnia diafragmática, sequestro pulmonar, cisto adenomatóide congênito, cisto broncogênico congênito e outras malformações também podem levar à alteração do desenvolvimento normal pulmonar.^{44, 46-54}

2.5. PATOLOGIAS QUE REQUEREM USO DE SUPORTE VENTILATÓRIO AO NASCIMENTO

As patologias que podem necessitar de suporte ventilatório ao nascimento (SVN) podem ser divididas em três situações clínicas. A primeira a ser descrita é a diminuição da complacência pulmonar que acontece, por exemplo, na síndrome do desconforto respiratório (SDR) ou doença de membrana hialina (DMH), na pneumonia, na atelectasia, na hipoplasia pulmonar, na síndrome de escape de ar (pneumotórax e outros), no edema alveolar e na hemorragia alveolar. A segunda causa descrita é quando está aumentada a resistência das vias aéreas, por exemplo, na síndrome de aspiração de mecônio (SAM), na síndrome do pulmão úmido ou taquipneia transitória do recém-nascido (TTRN), na displasia broncopulmonar (DBP), na síndrome de hipertensão pulmonar persistente, no acúmulo de secreção em vias aéreas e edema intersticial. A terceira situação clínica de causa de suporte ventilatório ao nascer é a alteração no controle da respiração, seja em nível de musculatura respiratória ou de sistema nervoso central, por exemplo, a apneia da prematuridade, encefalopatia hipóxico-isquêmico, drogas depressoras do sistema nervoso central, malformações neurológicas e outras.^{50, 51, 55}

2.6. MODALIDADES DE SUPORTE VENTILATÓRIO

A necessidade de suplementação de oxigênio (O₂) tem como objetivo a correção da hipoxemia de forma contínua e segura, através de monitoramento da concentração de O₂ ofertada, dos níveis da saturação de O₂ por meio do oxímetro de pulso e dos gases sanguíneos arteriais.

Para a escolha da melhor via de administração do oxigênio ao RN, devem-se considerar as alterações fisiopatológicas que resultaram na hipoxemia, a gravidade da doença, a eficácia do método, a tolerância pelo paciente, à efetividade da respiração, a estabilidade clínica do RN, a presença de hipercapnia (CO₂ elevado) e das tecnologias disponíveis.

Existem diferentes métodos, invasivos e não invasivos, de ofertar oxigênio a um recém-nascido doente. Entre os métodos invasivos, encontram-se a via endotraqueal, através da ventilação mecânica e a via nasal, por prongas nasais acopladas à pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP nasal). E as formas não invasivas de ofertar O₂ a um RN doente estão disponíveis através do tubo de O₂ colocado próximo às narinas, da incubadora, da campânula, da máscara nasal, do cateter nasal e do cateter na nasofaringe.

O suporte ventilatório compreende dois métodos diferentes, a ventilação mecânica por meio de tubo endotraqueal e o CPAP nasal através de prongas nasais. A via endotraqueal é utilizada quando o RN apresenta indicação de intubação traqueal ou de ventilação mecânica, como uso de surfactante, insuficiência respiratória grave, apneia refratária e instabilidade clínica e / ou hemodinâmica e no pós-operatório. O CPAP nasal tem sido indicado de forma profilática ou precoce, principalmente em prematuros de muito e extremo baixo peso. Também, o CPAP é recomendado na SDR para evitar ou reduzir a necessidade de ventilação mecânica, bem como no seu desmame pós extubação, na apneia da prematuridade refratária a xantinas e após a administração de surfactante precoce.^{51, 56-58}

2.7. FREQUÊNCIA E IMPORTANCIA DA MORBIDADE RESPIRATÓRIA NAS CRIANÇAS NO MUNDO E NO BRASIL

A morbidade respiratória, asma e pneumonia, são frequentes entre as crianças. A asma é a doença crônica de maior prevalência entre as crianças, configurando um sério problema de saúde pública. No Brasil, de acordo com o estudo ISAAC, a prevalência de asma é de 7,3% para os meninos e 4,9% para as meninas, aos 6 – 7 anos de idade. Na cidade de Pelotas (RS), dados provenientes da Coorte de Nascimentos de 1993, que incluiu 494 crianças, observou prevalência de asma (diagnóstico de asma pelo médico desde o nascimento) de 31,0% aos seis anos de idade.⁵⁹ Alguns estudos identificaram que a asma e a pneumonia estão associadas ao uso de suporte ventilatório no período neonatal. Os fatores de risco para esta doença incluem aqueles relacionados à gestação e ao período pós-natal.^{59, 60}

Outra doença que atinge a população infantil é a pneumonia, sendo responsável por 18% de todas as mortes de crianças menores de cinco anos no mundo todo. Conforme com a Organização Mundial da Saúde (OMS), mais de 99% dos óbitos provocados pela pneumonia são registrados em países em desenvolvimento, devido ao difícil acesso ao sistema de saúde pública. Segundo a OMS, a pneumonia é um dos problemas mais factíveis de solução na saúde pública mundial. Ainda assim, uma criança morre por infecção pulmonar a cada 20 segundos.⁶¹ Pneumonia é uma doença infecciosa com diversos fatores causais, entre eles além do estado nutricional, condições socioeconômicas, características demográficas (sexo, idade) e, ainda, podemos incluir os fatores gestacionais e pós o nascimento.^{62, 63}

2.8. ALGUNS DADOS DE MORTALIDADE E SOBREVIVÊNCIA NO PERÍODO NEONATAL

A população que internada na UTI Neonatal é composta de RN doentes prematuros e a termo. O Departamento Científico de Neonatologia da Sociedade Brasileira de Pediatria estima em base de dados estatísticos que a cada 78 em 1.000 nascidos vivos vão necessitar de UTI neonatal.⁴³

A Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais, no relatório anual de 2011, em estudo de 1.342 RN, mostrou que a sobrevivência dos RN tem relação proporcional com o peso de nascimento (quanto menor for o peso, menor é a sobrevivência) e quando comparado à sobrevivência

com a idade gestacional, também a relação é proporcional (quanto menor a idade gestacional, menor é a sobrevida). (Tabelas 1 e 2).⁶⁴

Tabela 1 – Sobrevida na internação do período neonatal por faixa de peso ao nascimento, Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais, 2011 (n=1342)*

Peso	Média %
400 – 499	17,6
500 – 749	26,1
750 – 999	69,2
1000 – 1249	86,7
1250 – 1499	93,4
TOTAL	74,5

*Excluídos os RN com diagnóstico de malformação congênita e os óbitos na sala de parto

Tabela 2 – Sobrevida na internação do período neonatal por Idade Gestacional ao nascimento, Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais, 2011 (n=1342)*

Idade gestacional (semanas)	Média %
<24	8,7
24 até 27	21,5
27 até 29	67,6
29 até 32	85,2
32 até 34	90,1
34 até 37	94,4
37 até 42	100
Total	74,5

*Excluídos os RN com diagnóstico de malformação congênita e os óbitos na sala de parto

Nos EUA, em 2004, os nascimentos abaixo de 28 semanas corresponderam a 0,8% de todos os nascidos vivos. No Brasil, no ano de 2004, houve 3.026.548 nascimentos, sendo que 34.012 (1,1%) com peso < 1.500 gramas. Estudo realizado pela Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais e publicado por Almeida e colaboradores em 2008 mostrou que no período entre junho de 2004 e maio de 2005, os RN > 1.500 gramas tiveram ventilação assistida em 88% nas primeiras 72 horas e 16% de todos os RN > 1.500 gramas faleceram antes de 168 horas de vida⁶⁵. Pesquisa feita por Andréa L Barbosa e colaboradores no ano de 2004, em uma UTI neonatal de Fortaleza, constatou que a população que mais utilizou a ventilação mecânica foi os RN > 1.500 gramas (59,3%) e menores de 31 semanas de idade gestacional (40,5%).⁶⁶

A Rede Gaúcha de Neonatologia (RGN) dispõe seus dados de 2008/2009 através de seu site. Nasceram neste período 3.680 RN com peso entre 500 e 1.500 gramas no estado do Rio Grande do Sul, sendo acompanhados pela RGN 2.340 RN (63,6%) com peso entre 500 e 1.500 gramas (Tabela 3). Na cidade de Pelotas as duas instituições (Hospital da Universidade Federal de Pelotas e Hospital da Universidade Católica de Pelotas) atenderam, no período 2008/2009, 165 RN com peso entre 500 e 1.500 gramas (7%)¹.

Tabela 3 - Sobrevida dos Recém-Nascidos na internação do período neonatal por faixa de peso de nascimento Rede Gaúcha De Neonatologia, 2008/2009 (n=2.280)*

PESO Em Gramas	500 – 749	750 – 999	1.000 – 1.249	1.250 – 1.500	TODOS
SOBREVIDA dos RN	19%	57%	80%	89%	71%

*Excluídos 60 pacientes (55 transferidos para outras instituições, 5 sem dados sobre desfecho)

De acordo com os dados da DATASUS no ano de 2004 ocorreram no estado do Rio Grande do Sul 153.015 nascimentos, sendo que na cidade de Pelotas foram 4.518 nascimentos (Tabelas 4 e 5). A mortalidade para menor de um ano, em 2004, no estado do Rio Grande do Sul foi de 2.320 óbitos e na cidade de Pelotas foi de 81 óbitos².

Tabela 4 - Nascidos Vivos em 2004 para Rio Grande do Sul (RGS) e Pelotas conforme idade gestacional em semanas (DATASUS)

	IDADE GESTACIONAL EM SEMANAS				
	22 – 27	28 - 31	32 - 36	37 - 41	>42
RGS N 153.015 *	628	1.399	10.846	138.502	1.380
Pelotas N 4.518 **	32	54	373	3.995	60

*62 RN com IG < de 22 semanas e 198 com IG ignorada; **4 RN com IG ignorada.

Tabela 5 - Nascidos Vivos em 2004 para Rio Grande do Sul (RGS) e Pelotas conforme Peso ao Nascer, (DATASUS)

	PESO AO NASCER EM GRAMAS					
	< 500	500 - 999	1.000 – 1.499	1.500 – 2.499	2.500 – 3.999	> 4.000
RGS N 153.015 *	63	714	1.257	12.143	131.097	7.589
Pelotas N 4.518	6	28	40	388	3.842	214

*152 RN com peso ao nascer Ignorado.

¹ (<http://www.sprs.com.br/rgnnovo/home/index.php>)

² (<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=02>)

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. CONSEQUÊNCIAS A CURTO, MÉDIO E LONGO PRAZO DOS PACIENTES QUE USARAM SUPORTE VENTILATÓRIO AO NASCER SEGUNDO UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Foi realizada uma busca de artigos científicos nos bancos de dados bibliográficos Pubmed, Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e Lilacs. Utilizou-se a opção de "ver artigos relacionados" no Pubmed e revisão das referências disponíveis nos artigos elegíveis. Como recurso adicional foi realizado a busca no Google Academic para localizar outras publicações (teses e dissertações) sobre o tema de pesquisa. Realizou-se uma pesquisa complementar no site do Ministério da Saúde do Brasil, Rede Brasileira de História e Patrimônio Cultural da Saúde com a palavra chave "uti neonatal"¹.

A estratégia de busca para identificação de estudos sobre o tema desta pesquisa incluiu a utilização do "Medical Subject Heading" (MeSH) e dos "Descritores em Ciências da Saúde" (DeCS) (Quadro 1). Foram considerados elegíveis os estudos que avaliaram o uso de suporte ventilatório ao nascer com doenças e/ou sintomas respiratórios na vida futura, bem como artigos de revisão sobre o tema em estudo.

Foram lidos todos os resumos dos artigos localizados e aqueles relacionados com este tema de pesquisa foram lidos na íntegra.

¹ (<http://www.redebrahpcs.saude.gov.br/metaiah/search.php>)

Quadro 1 - Estratégias de busca bibliográfica

Base de busca	Descritor	Referências localizadas
LILACS	respiração artificial & recém-nascido & neonato	219
LILACS	unidade de terapia intensiva neonatal & brasil	63
LILIACS	unidade de terapia intensiva neonatal & brasil & tendências	2
BVS/BIREME/OPAS/OMS	respiração artificial & recém-nascido & neonato	23
BVS/BIREME/OPAS/OMS	unidade de terapia intensiva neonatal & brasil	3
BVS/BIREME/OPAS/OMS	terapia intensiva neonatal & brasil & tendências	1
PUBMED	respiration, artificial birth & associations with respiratory diseases e filtro para os últimos cinco anos e em humanos	19
PUBMED	respiration, artificial birth & associations with respiratory diseases e filtro para humanos	77
PUBMED	respiration, artificial birth com filtro para os últimos cinco anos e em humanos	473
PUBMED	respiration, artificial birth com filtro ativado para humanos, metanálise, revisão sistemática e revisão	219
PUBMED	long term sequelae of bronchopulmonary dysplasia e filtro ativado para humanos, metanálise, revisão sistemática e revisão	4
PUBMED	respiration, artificial birth & injury e filtro para humanos, metanálise, revisão sistemática e revisão	49
PUBMED	mechanical ventilation neonate & associations with respiratory diseases e filtro ativado para humanos	178

Os estudos publicados relataram que o suporte ventilatório nos RN podem ocasionar problemas respiratórios mais tardiamente na vida, como por exemplo, asma e

pneumonia ^{62, 63}. A prematuridade em si tem uma influência muito importante sobre o prognóstico da doença respiratória, quanto mais prematuro, maior será o grau da lesão no pulmão, levando a sintomas respiratórios na vida futura ⁶⁷. Os recém-nascidos pré-termos ou de baixo peso ao nascer que necessitam de oxigênio de modo invasivo ou não, apresentam um maior risco de ter sintomas respiratórios após o período neonatal ⁶⁸⁻⁷¹. Além do uso de oxigênio no período neonatal, existem outros fatores relacionados à gestação como a ocorrência de corioamnionite e o uso de glicocorticoides. No período após o nascimento, o uso de surfactante, exposição ao fumo, além do modo e tempo de uso de oxigênio, são fatores que influenciam no aparecimento de problemas respiratórios em momento posterior, ao longo da infância e na vida adulta.

Estes estudos apresentados são muito heterogêneos e, para facilitar a compreensão, estão colocados em forma de resumo no quadro 5 da sessão de anexo 4, na página 54.

3.2. CONSEQUÊNCIAS EM CURTO PRAZO

No ano de 2011, Dr. Matthew Laughon e colaboradores nos Estados Unidos da América publicou um estudo de coorte prospectivo que incluiu 1.204 recém-nascidos que nasceram entre os anos de 2002 a 2004, com idade gestacional de 23 a 27 semanas de gestação, e que sobreviveram até pelo menos 36 semanas de idade gestacional corrigida. O autor estudou a associação entre a ventilação mecânica (VM) com diversas concentrações de oxigênio no período neonatal e sua associação com o aparecimento da displasia bronco pulmonar (DBP) até 36 semanas de idade gestacional corrigida. Observou que as crianças que usaram VM por um período maior de sete dias com FiO₂ maiores de 25% apresentaram quase três vezes mais chance de desenvolver DBP (OR 2,7; IC95% 1,5 – 4,7) de aqueles que não usaram VM. ⁷²

3.3. CONSEQUÊNCIAS A MÉDIO E LONGO PRAZO

Em 1989, na Suécia, o Dr. B Andréasson e colaboradores, publicou um estudo de coorte prospectiva com 40 recém-nascidos prematuros expostos a VM no período neonatal,

sendo avaliados entre 8 – 10 anos de vida. A maior indicação de VM no período neonatal foi para a Doença de Membrana Hialina, que acometeu 62% dos pacientes. A partir de raios-X (RX) de tórax, foi observada a prevalência do diagnóstico de DBP em 27% da amostra estudada. Observou-se que a duração da VM entre os recém-nascidos prematuros com DBP no período neonatal foi superior quando comparados aos RN prematuros que não apresentaram DBP (mediana de 29 dias vs. 6 dias; $p < 0,001$). Os RN que desenvolveram DBP no período neonatal, apresentaram na idade entre 8 e 10 anos alteração no RX de torax, com prevalência de hiperinfluação em 80% e prevalência de fibrose em 50%, e os RN que usaram VM com mediana de 6 dias apresentaram prevalência de hiperinfluação em 10% ($p = 0,002$). A capacidade funcional residual estava alterada nas crianças entre 8 a 10 anos quando tinham RX de tórax anormais no período neonatal quando comparadas àquelas com RX de tórax normais ($p = 0,04$).⁷³

No mesmo ano de 1989, o Dr. K N Chan e colaboradores publicaram dois artigos de coorte retrospectiva, de uma amostra de recém-nascidos cujo peso ao nascer foi inferior a 2.000 gramas, na cidade de Londres / UK. O período de nascimento era entre junho de 1979 a maio de 1980, e foram estudados aos sete anos de idade. O primeiro artigo foi realizado com uma amostra de 121 recém-nascidos, estudando a associação entre o baixo peso ao nascer e morbidade respiratória aos sete anos de vida. Esses 121 recém-nascidos de baixo peso ao nascer foram comparados com uma amostra aleatória de 100 crianças das escolas locais da mesma idade, aos sete anos. Neste estudo, a ventilação mecânica foi definida como a necessidade de uso por um período maior de três horas, com duração média de 311 horas. O autor observou que para aqueles RN de baixo peso, a ventilação mecânica não foi associada ao aumento dos sintomas respiratórios aos sete anos.⁷⁴ O segundo artigo publicado pelo Dr. K N Chan, foi realizado com uma população de 130 RN de baixo peso ao nascer e que receberam tratamento em unidade de terapia intensiva no período neonatal, comparando-os com um grupo de 120 crianças escolares saudáveis do mesmo local, da mesma idade. O autor estudou a associação de RN de baixo peso ao nascer que usaram oxigênio na forma suplementar ou de ventilação mecânica com as provas da função pulmonar nestes dois grupos aos sete anos de idade. Observou que entre aqueles RN de baixo peso ao nascer que receberam tratamento com oxigênio suplementar e/ou VM não houve associação com piora da função pulmonar aos sete anos de idade.⁷⁵

Na Austrália, no ano 2000, o Dr. J Delan e colaboradores, publicaram um estudo de coorte prospectiva para avaliar os fatores perinatais (peso ao nascer, idade gestacional,

doença respiratória neonatal e uso de oxigênio na forma suplementar ou de ventilação mecânica), e sua associação com a função pulmonar aos 11 anos em uma amostra de 102 recém-nascidos de muito baixo peso (RNMBP \leq 1.500 gramas) no Hospital Queen Victoria em Adelaide, no período de janeiro de 1981 a dezembro de 1982. O autor comparou a função pulmonar destes recém-nascidos com 82 crianças que nasceram com peso \geq 2.000 gramas e da mesma idade. O grupo de RNMBP foi exposto ao oxigênio, sendo avaliado e quantificado o total de dias, o valor máximo da FiO₂ (fração inspirada de oxigênio), o total de dias de CPAP nasal (pressão positiva contínua nasal), o total de dias de ventilação mecânica (tempo mediano de 3,9 dias) e a PIP (pressão inspiratória positiva) utilizada no período neonatal. No entanto, os autores não encontraram evidências de que a ventilação mecânica é um importante preditor de uma redução dos indicadores espirométricos (FEV1) aos 11 anos. ⁷⁶

No ano 2003, no Reino Unido, Dr. D Anand e colaboradores, publicaram um estudo de coorte prospectivo, com amostra de 128 recém-nascidos de muito baixo peso (RNMBP \leq 1.500 gramas), sendo que 83 RNMBPN usaram a ventilação mecânica no período neonatal. O grupo de RNMBP foi comparado com um grupo de 128 crianças, da mesma idade e sexo, que nasceram a termo. O autor estudou a associação entre RNMBP com os resultados da função pulmonar e com os sintomas respiratórios na idade de 15 anos destes dois grupos. Quando estudado os RNMBP que receberam ventilação mecânica, constatou que não houve diferenças nos índices de função pulmonar aos 15 anos de idade, quando comparados àqueles que não receberam ventilação mecânica. ⁷⁷

A Dr.^a Rosane R. de Mello e colaboradores publicaram no Brasil, no ano de 2004, um estudo de coorte prospectiva com 97 recém-nascidos, com muito baixo peso (\leq 1.500 gramas) e idade gestacional $<$ 34 semanas. Estas crianças nasceram entre janeiro de 1998 a agosto de 2000, em um Hospital público do Rio de Janeiro, e foram avaliados no período de doze meses. Foram estudados os fatores perinatais destes RN (peso ao nascer, idade gestacional, apgar, sexo, tempo de uso de oxigênio, tempo de ventilação mecânica – duração do tempo da VM foi de média \pm DP 12 ± 16 dias com mediana de três dias - e tempo de internação) e sua associação com as morbidades respiratórias na idade aos dozes meses de idade gestacional corrigida. Foi considerada como morbidade respiratória a presença de pelo menos uma intercorrência respiratória, isto é, crise de sibilância de repetição com falta de ar ou cansaço, pneumonia ou hospitalização. A autora observou que 45,4% da coorte usaram ventilação mecânica no período neonatal. Os recém-nascidos que usaram VM apresentaram a

incidência de 72,7% de morbidades respiratórias (pelo menos uma intercorrência respiratória) no primeiro ano de vida em comparação a 37,7% dos RN não ventilados ($p < 0,001$). Em relação às intercorrências respiratórias específicas, entre os RNMBP que usaram VM quando comparados àqueles RNMBP não ventilados, observaram maiores incidências para síndrome obstrutiva de vias aéreas (38,6% vs. 18,8%; $p = 0,03$), para a pneumonia (52,3% vs. 22,6%; $p < 0,001$) e para a hospitalização (38,6% vs. 15%; $p < 0,001$).⁷⁸

Foi publicado no ano 2005, na Holanda, pela Dr. Elianne J L E Vrijlandt e colaboradores, um estudo de coorte prospectiva com 690 recém-nascidos, que nasceram com idade gestacional inferior a 32 semanas completas e / ou muito baixo peso (≤ 1.500 gramas). Nestas crianças que nasceram no ano de 1983 e foram expostas ao oxigênio suplementar ou VM (duração de VM foi de tempo médio \pm DP 4,5 (0-55) \pm 8,9 dias), estudou-se a associação dos sintomas respiratórios aos 19 anos de idade. A autora observou que 8,2% dos RN tiveram DBP, sendo que 64,9% eram do sexo masculino. Em relação ao uso de ventilação mecânica no período neonatal, a autora dividiu em três grupos: uso de VM entre 1 e 7 dias, uso de VM entre 8 e 28 dias, uso de VM mais de 28 dias, observando que entre aqueles que usaram VM por um período maior de 28 dias, a presença de sintomas de dispneia aos 19 anos de idade foi cinco vezes maior daqueles RN que usaram VM $<$ que 28 dias (OR= 5.2; IC95% 1.2–23.3, $p < 0,05$) e os demais sintomas especificados como asma, sibilos e falta de ar ao esforço não tiveram associação com a ventilação mecânica entre os grupos estudados.⁷⁹

No ano 2010, na Austrália, a Dr.^a Sven M Schulzke e colaboradores publicaram um estudo de coorte prospectiva de 58 recém-nascidos, sendo que 38 RN eram prematuros com idade gestacional (IG) entre 23 a 32 semanas e 20 RN de idade gestacional entre 37 a 42 semanas, todos nascidos no King Edward Memorial Hospital em Perth, no período de abril de 2005 a setembro de 2006. Comparou estes recém-nascidos entre eles, o grupo de RN prematuros (65,5%) com o grupo de RN a termo (34,5%). A autora estudou o uso de oxigênio suplementar e/ou de suporte respiratório no período neonatal (duração do tempo de uso de suporte respiratório teve como mediana 36 (3– 64) dias) e sua associação com a alteração da função pulmonar na idade gestacional corrigida para 15 a 18 meses. Observou que nos RN prematuros que usaram suporte respiratório (VM e CPAP), a capacidade residual funcional pulmonar diminuiu em média de 1,5% (IC95% = 0,1%-2,9%, $p = 0,034$) para cada semana de uso do suporte respiratório. A autora conclui que quanto menor a idade gestacional e maior o tempo de suporte ventilatório, maior a alteração no volume pulmonar quando comparados ao grupo de RN a termo.⁸⁰

Nos Estados Unidos da América o Dr. Timothy P. Stevens e colaboradores publicaram, no ano de 2010, um estudo de coorte prospectivo de 75 RNMBP (≤ 1.500 gramas), sem displasia bronco pulmonar, sem doenças cardíacas congênitas ou outras anomalias congênitas. As crianças nasceram entre janeiro de 2002 a maio de 2005, e foram internadas na unidade de terapia intensiva neonatal em Rochester, NY. Foi estudada a exposição ao oxigênio suplementar ou à ventilação mecânica no período neonatal entre os RNMBP e sua associação com os sintomas respiratórios no primeiro ano de vida (tosse, chiado no peito ou problemas respiratórios). A maioria dos RNMBP (57%) utilizou a VM durante um tempo médio de dois dias no período neonatal. Entre aqueles que usaram ventilação mecânica no período neonatal, apresentaram maior prevalência de sintomas respiratórios (58%) em comparação aos RNMBP que não usaram ventilação mecânica (42%). No entanto, esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0.06$).⁸¹

Em 2012, no Reino Unido, a Dr.^a Sarah J Kotecha e colaboradores avaliaram em dois tempos, uma amostra de 11.213 recém-nascidos pertencentes a uma coorte de nascimentos prospectiva (ALSPAC). A autora estudou a associação entre a ventilação mecânica no período neonatal com os índices da função pulmonar (espirometria) e sintomas respiratórios aos 8-9 anos e aos 14-17 anos. A duração da VM teve como média de tempo 245 (1 – 1416) horas para 25 – 32 semanas, 77 (9 – 168) horas para 33 – 34 semanas, 15 (8 – 22) horas e 107 (1 – 576) para RN a termo. Os RN foram estudados de acordo com as seguintes categorias de idade gestacional (IG): 25 a 32 semanas, 33 a 34 semanas e de 35 a 36 semanas. O estudo mostrou que 76% dos recém-nascidos na IG de 25 a 32 semanas fizeram uso da ventilação mecânica no período neonatal, 17% na idade gestacional de 33 a 34 semanas, 1% na idade gestacional de 35 a 36 semanas e 0,2% no grupo de RN a termos. Os RN que foram ventilados apresentaram nas idades de 8-9 anos e aos 14-17 anos, pior função pulmonar (VEF1 e FEF25 e 75) em comparação com aqueles RN que não haviam sido ventilados.⁸²

A Dr.^a Anne Greenough, publicou no Reino Unido, no ano de 2008, um artigo de revisão bibliográfica com 33 artigos selecionados que estudaram a exposição ao oxigênio (qualquer modo) no período neonatal (0 – 28 dias de vida) nos recém-nascidos pré-termo e sua associação com displasia bronco pulmonar (DBP), uso de oxigênio em casa após alta hospitalar nos primeiros dois anos de vida, a necessidade de hospitalização e a presença de sintomas respiratórios ao longo da vida. A DBP foi frequente nos recém-nascidos muito prematuros, com uma incidência de 40% em recém-nascidos com idade gestacional de até 29 semanas e de 77% em RN com idade gestacional até 32 semanas e com peso <1.000 gramas.

Nas crianças com DBP foi verificado que a hospitalização nos dois primeiros anos de vida ocorreu pelo menos uma vez em 73% dos casos, sendo a maioria das hospitalizações por doenças respiratórias, entre elas, aquelas causadas pelo vírus sincicial respiratório. Alguns estudos mostraram que entre os recém-nascidos prematuros que desenvolveram DBP grave no período neonatal, a persistência de sintomas respiratórios na vida adulta foi de aproximadamente 23%, sendo necessário uso de medicação em longo prazo. Estudos apontaram que para aquelas crianças que tinham DBP na idade pré-escolar os sintomas respiratórios eram comuns, como tosse (28%) e crise de sibilos, ambas com frequência superior a uma vez por semana (7%).⁸³

Em 1993, na Alemanha, a Dr.^a Erika Von Mutius e colaboradores publicaram um estudo transversal que incluiu uma amostra de 5.030 alunos da quarta série com idades entre 9 a 11 anos, na cidade de Munique, durante o ano letivo de 1989 a 1990. Estavam contidas nesta amostra 253 crianças que nasceram com idade gestacional < 37 semanas e com peso < de 2.500 gramas. O estudo teve como exposição principal o uso de oxigênio por VM no período neonatal (0 – 28 dias de vida) e estudou sua associação com sintomas respiratórios e possíveis sequelas pulmonares em longo prazo, avaliadas através dos índices da função pulmonar na idade de 9 anos. A prevalência do uso de VM foi de 27,3%. Observou que os recém-nascidos prematuros que necessitaram de VM após o nascimento tinham três vezes mais chance de apresentar asma aos 9-11 anos em comparação àqueles recém-nascidos prematuros não ventilados (OR=3,2; IC95%=1,3-7,8; p=0,009). Os RN prematuros do sexo feminino que receberam VM ao nascimento apresentaram maior chance de ter sibilos recorrentes (OR=2,6; IC 95%=1,1-6,1, p<0,05), falta de ar recorrente (OR=3,4; IC95%=1,4-10,0; p<0,05) e diagnóstico de asma (OR=3,3; IC95%=1,0-10,2; p<0,05) aos 9-11 anos do que aquelas meninas que não receberam VM ao nascimento. A chance de ter diagnóstico de pneumonia no 1º ano de vida foi quase quatro vezes maior entre as meninas que receberam VM ao nascimento quando comparadas àqueles que não receberam VM no período neonatal (OR=3,6; IC 95% = 1,0-13,6, p<0,05). Nos meninos não foram encontradas estas associações.⁶²

No ano de 2010, na Polônia, a Dr.^a Halina Konefal e colaboradores publicaram um estudo prospectivo que incluiu 140 crianças, com idade entre 5 e 15 anos, sendo que 50 delas usaram CPAP nasal (pressão positiva contínua nasal) no período neonatal para a síndrome do desconforto respiratório e 90 RN do grupo controle eram saudáveis. O estudo avaliou se o uso de CPAP nasal no período neonatal teria impacto nos índices da função pulmonar e no

aparecimento de sintomas respiratórios na infância e na adolescência. A duração do CPAP nasal variou de 23 a 238 horas (média de 54 horas) e da fração inspirada de oxigênio foi de 0,40-0,89% (mediana de 0,53%). A autora observou que no grupo de RN que usaram CPAP nasal, a incidência de laringite aguda foi de 36% entre os 0 e 2 anos e de 48% entre os 3 e 6 anos. Para a bronquite, a incidência nos RN que usaram CPAP nasal foi de 38%. Estas frequências foram superiores entre os RN que utilizaram o CPAP nasal quando comparados àqueles RN nascidos que não usaram CPAP ($p < 0,005$). Para àqueles com idade entre 7 e 15 anos que utilizaram CPAP nasal ao nascimento, não foram observadas diferenças na incidência de laringite, bronquite ou pneumonia quando comparados àqueles saudáveis. A autora observou que durante os primeiros dois anos após a alta da UTI neonatal, a chance de desenvolver bronquite e pneumonia foi, aproximadamente, três vezes maior ($OR=2,9$; $IC95\%= 1,1-7,5$; $p < 0,05$ e $OR=3,3$; $IC95\%= 1,1-9,9$; $p < 0,05$, para bronquite e pneumonia, respectivamente) quando comparados com aqueles que não usaram CPAP nasal. ⁶³

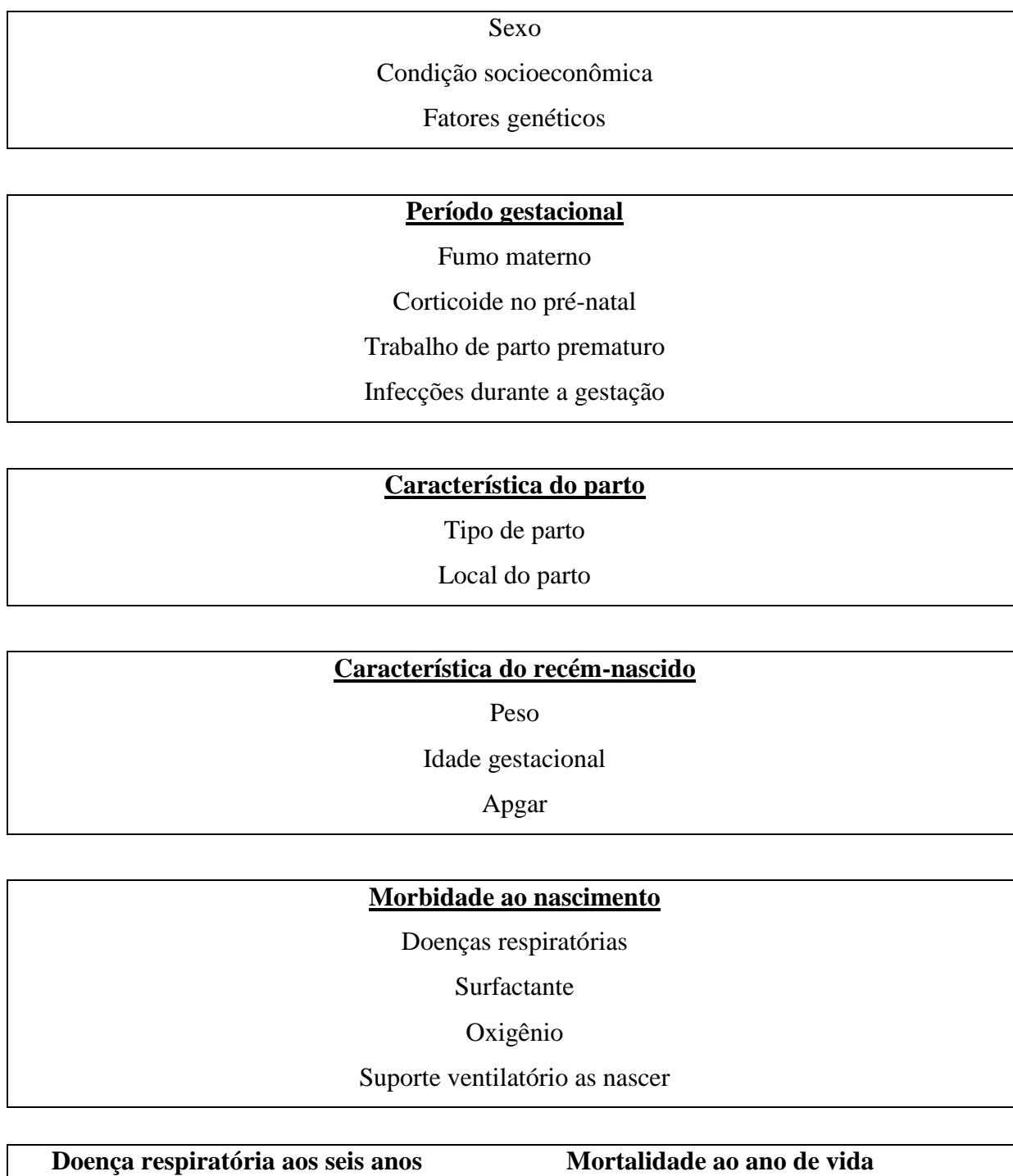
4. MODELO TEÓRICO CONCEITUAL

Como se descreve na Figura 1, múltiplas variáveis influenciam a associação entre suporte ventilatório ao nascimento e doenças respiratórias aos seis anos de vida. Alguns determinantes das doenças respiratórias são distais como a posição socioeconômica e os fatores genéticos, outros são mais proximais como a morbidade ao nascimento e a necessidade de uso de suporte ventilatório.

- **Gerais:** condição socioeconômica, genética (história familiar de asma), caracterização quanto ao sexo.
- **Relacionados no período gestacional:** fumo na gestação, o uso do corticoide na prevenção da doença de membrana hialina, ruptura das membranas amnióticas levando a bolsa rota e conseqüentemente ao trabalho de parto prematuro, além de estar associados a fatores de infecção materna durante a gestação. Este último dado coletado, infecção materna durante a gestação, foi relacionado especificamente à infecção urinária na gestação, por ser a infecção mais frequente durante o período gestacional.

- **Característica do parto:** tipo de parto (normal, instrumental (fórceps) ou cesariana).
- **Característica do recém-nascido:** peso de nascimento, idade gestacional e condições de nascimento (foi utilizado o boletim de Apgar para todas as faixas de idade gestacional).
- **Morbidade ao nascimento:** doenças respiratórias, o uso de surfactante, o uso de oxigênio em qualquer modo (na forma suplementar, CPAP nasal ou ventilação mecânica).
- **Suporte ventilatório ao nascer:** sendo um determinante proximal nos problemas respiratórios na infância.

Figura 1 - Modelo Conceitual de Análise



5. JUSTIFICATIVA

Sabe-se que o uso de suporte ventilatório em recém-nascidos pode produzir lesão das estruturas alveolares e capilares do pulmão, e que essas lesões podem produzir morbidade respiratória a longo prazo. O presente estudo se justifica dada a importância das doenças respiratórias nas crianças e os poucos estudos que avaliaram o uso do suporte ventilatório no período neonatal e a ocorrência de sintomas ou de doenças respiratórias a médio e longo prazo, especialmente em países de média e baixa renda. Dessa forma, considerando o impacto das doenças respiratórias na infância, a avaliação da associação entre suporte ventilatório ao nascimento com doenças respiratórias na infância, poderá fornecer evidências para minimizar o impacto que estas doenças causam na saúde infantil.

6. OBJETIVOS

6.1. GERAIS

Estudar a associação entre suporte ventilatório ao nascimento e doenças respiratórias (asma e pneumonia) aos seis anos de idade nas crianças pertencentes à Coorte de Nascimentos de 2004, Pelotas, Rio Grande do Sul.

6.2. ESPECÍFICOS

- Avaliar a mortalidade no primeiro ano de vida de aquelas crianças que usaram suporte ventilatório ao nascimento
- Avaliar a frequência de asma e pneumonia aos seis anos nos recém-nascidos que usaram suporte ventilatório ao nascimento
- Estimar a associação entre o uso de suporte ventilatório ao nascimento com o aparecimento de doenças respiratórias (asma e pneumonia)

7. HIPÓTESES

- Os recém-nascidos com peso ao nascer menor de 1.500 gramas usaram 80% de suporte ventilatório ao nascimento, e a mortalidade esperada será em torno de 40% de óbitos no primeiro ano

- Os recém-nascidos que internaram na UTI Neonatal, 60% iram necessitar de suporte ventilatório. A mortalidade esperada será em torno de 20% de óbitos até a idade de seis anos

- Aquelas crianças que usaram suporte ventilatório ao nascimento apresentarão maiores frequências de doenças respiratórias aos seis anos

- Os recém-nascidos que usaram suporte ventilatório ao nascimento apresentarão um aumento de 20% na frequência de doenças respiratórias aos seis anos quando comparados com aqueles que não usaram suporte ventilatório

8. METODOLOGIA

8.1 METODOLOGIA DA COORTE DE NASCIMENTOS DE PELOTAS DE 2004

Entre os dias 01 de janeiro e 31 de dezembro de 2004, nasceram 4.558 crianças (incluindo óbitos fetais) cujas mães residiam na cidade de Pelotas ou no bairro Jardim América, pertencente ao município de Capão do Leão (RS). Foram entrevistadas 4.519 mães neste período, contabilizando 0,9% de perdas nessa fase. Do total de mães que deram à luz a recém-nascidos vivos (4.263), 32 recusaram-se a participar do estudo, ocasionando assim uma taxa de recusas perinatais de 0,8%. Portanto, a população final entrevistada em 2004 foi composta por 4.231 crianças nascidas vivas em hospitais da cidade.⁸⁴

Até o momento, a Coorte de Nascimentos de Pelotas (RS) de 2004 realizou cinco acompanhamentos (aos 3, 12, 24, 48 meses e 6 anos) com todos os participantes, permitindo assim, estudar possíveis alterações ocorridas nas características socioeconômicas, nutricionais e de saúde dessas crianças ao longo dos anos.

No último acompanhamento (6 anos), a logística do trabalho de campo foi alterada devido à possibilidade de realização de exames diferenciados, sendo uma clínica especialmente montada para atender as mães e crianças da Coorte de Nascimentos de 2004 de Pelotas (RS).

Maiores informações sobre a logística, instrumentos e treinamentos estão disponibilizadas online, no relatório do trabalho de campo do acompanhamento dos 6-7 anos da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2004 (www.epidemiologia.ufpel.org.br).

8.2. METODOLOGIA DO PROJETO

8.2.1. DELINEAMENTO

Estudo de coorte prospectiva.

8.2.2. POPULAÇÃO EM ESTUDO

Serão estudadas todas as crianças pertencentes à coorte de Nascimentos de Pelotas (RS) de 2004 que foram acompanhadas aos 6 anos de idade (n=3721). Dentro da população de estudo, serão estudados quatro tipos de crianças, aquelas que não hospitalizaram ao nascimento, aquelas que hospitalizaram ao nascimento mas não precisaram de suporte ventilatório, aquelas crianças que hospitalizaram ao nascimento e precisaram de suporte ventilatório e aqueles recém-nascidos hospitalizados ao nascimento que foram a óbito no primeiro ano de vida.

8.2.3. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídas aquelas crianças sem informação para morbidade respiratória aos seis anos.

8.2.4. COLETA DOS DADOS E INSTRUMENTOS

Para a realização deste estudo, serão utilizadas informações coletadas ao nascimento e informações coletadas no acompanhamento dos seis anos. Devido a que a coorte de 2004 não recolheu informação detalhada das características de nossa exposição principal (suporte ventilatório), extrairemos essa informação dos prontuários das internações hospitalares nas UTNs mediante questionário próprio (ANEXO 1). Os hospitais da cidade de Pelotas que

possuem UTI Neonatal são: Hospital Universitário São Francisco de Paula da Universidade Católica de Pelotas e Hospital Escola da Universidade Federal de Pelotas.

8.2.5. QUESTIONÁRIOS

O questionário elaborado para ser utilizado na coleta de dados junto ao prontuário da internação hospitalar em UTI Neonatal está no anexo 1.

O questionário utilizado no acompanhamento aos seis anos de idade está disponível na página do Centro de Pesquisas Epidemiológicas (CPE), através do link http://www.epidemiologia-ufpel.org.br/site/content/coorte_2004/pesquisa.php.

8.2.6. DEFINIÇÃO DE DESFECHO

O desfecho principal é a presença de doença respiratória aos 6 anos de vida. As doenças respiratórias definidas para o desfecho aos seis anos são asma e pneumonia. Asma será definida pela presença de chiado no peito nos últimos doze meses e se alguma vez o médico disse que a criança teve asma. Pneumonia será definida pela resposta à pergunta se a criança teve pontada ou pneumonia dos 4 aos 6 anos de vida.

O desfecho secundário é a mortalidade no primeiro ano de vida de aqueles recém-nascidos que hospitalizaram ao nascimento.

8.2.7. DEFINIÇÃO DA VARIÁVEL DE EXPOSIÇÃO PRINCIPAL

A variável de exposição principal é o suporte ventilatório ao nascimento, e será caracterizada como o uso de pressão contínua positiva (CPAP) nasal ou ventilação mecânica por mais de três horas desde o momento da hospitalização ao nascimento até os 28 dias de vida.

8.2.8. VARIÁVEIS DE EXPOSIÇÃO QUE VÃO SER ESTUDADAS

A seguir são apresentados os Quadros 2 e 3, com a descrição das principais variáveis de exposição coletadas junto ao acompanhamento da coorte de 2004.

Quadro 2 - Descrição das variáveis distais

Variável	Tipo de variável	Definição
Sexo	Catagórica dicotômica	Masculino ou feminino
Escolaridade Materna	Catagórica discreta	Anos completos de estudo
Renda familiar	Catagórica ordinal	Total da renda familiar em reais (R\$) no mês anterior a entrevista
Trabalho	Catagórica dicotômica	Trabalho remunerado atual
Fatores genéticos Materna	Catagórica dicotômica	Se a mãe já teve ou tem asma
Fumo materno durante a gravidez	Catagórica ordinal	(≥ 1 cigarro nos últimos 30 dias) Nunca fumou, ex-fumante, fumante atual
Medicamentos Na gravidez	Catagórica dicotômica	Uso de corticoide no período do pré-natal e/ou uso de surfactante no período precoce pós-nascimento
Intercorrências durante a gestação	Catagórica dicotômica	Referido se teve trabalho de parto prematuro, ruptura prematura de membranas ou infecção durante a gestação (qual).
Local do parto	Catagórica nominal	Referido qual o local do nascimento
Tipo de parto	Catagórica dicotômica	Normal ou cesariana

Quadro 3 - Descrição das variáveis proximais

Variável	Tipo de variável	Definição
Idade gestacional	Numérica discreta	Avaliada de acordo com os dados disponíveis na seguinte ordem: Data da Última Menstruação, ou Ultrassonografia antes de 20 semanas gestacional, ou pelo método de Dubowitz
Peso	Numérica contínua	Aferido por meio de balança digital ou eletrônica em gramas
Apgar	Numérica contínua	Continua (0 a 10 pontos)
Doenças respiratórias ao nascimento	Categórica dicotômica	Presença de doenças respiratórias ao nascimento
	Categórica nominal	Qual (is) doença (s)
Uso de oxigênio	Categórica dicotômica	Uso de oxigênio
	Numérica discreta	Total de dias de uso
Uso de suporte ventilatório ao nascimento	Categórica binária	Uso referido de suporte ventilatório ao nascimento (uso de oxigênio através dos métodos como CPAP nasal e ventilação mecânica) por período maior de 3 horas
CPAP	Categórica dicotômica	Uso (sim ou não)
	Numérica discreta	Número de dias
Ventilação mecânica	Categórica dicotômica	Uso (sim ou não)
	Numérica discreta	Número de dias

8.2.9. PROCESSAMENTO DE DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados através dos questionários serão digitados no programa EpiInfo® e analisados com o software Stata® versão 12.0 (StataCorp LP, College Station, Tex). Será feita dupla digitação. Será realizada análise descritiva dos dados através de média e desvio padrão para as variáveis contínuas e proporções com intervalo de confiança para as variáveis categóricas. As mudanças serão avaliadas usando Teste T de *Student* ou análise de variância para variáveis contínuas e teste de qui-quadrado para variáveis categóricas. As mudanças ocorridas nos indicadores apresentados anteriormente serão ajustadas para as características das crianças.

9. MATERIAL E ORÇAMENTO

Os materiais e equipamentos necessários para realização deste estudo são apresentados abaixo (Quadro 3). Todos os materiais serão custeados pelo autor deste projeto.

Quadro 4 - Orçamento do projeto de pesquisa

Materiais	Quantidade	Valor unitário \$	Valor total \$
Computador	01	4500,00	3500,00
Roteador wireless	01	480,00	480,00
Banco de dados	01	1500,00	1500,00
Folhas A4 (pacote 500 folhas)	1,5	18,00	28,00
Toner (recarga)	02	100,00	200,00
Canetas	03	2,00	6,00
Lápis	02	1,00	2,00
Borrachas	01	0,50	0,50
Xerox	500	0,10	50,00
Encadernação	06	20,00	120,00
Total	-----	-----	5886,00

10. ASPECTOS ÉTICOS

O projeto de pesquisa será submetido à avaliação dos Comitês de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina (Universidade Federal de Pelotas), do Hospital Universitário São Francisco de Paula (Universidade Católica de Pelotas) e do Hospital Escola (Universidade Federal de Pelotas). Somente após sua aprovação será iniciado o processo de coleta de dados.

O consentimento livre e esclarecido para uso dos dados da Coorte de Nascimentos de 2004 já foi obtido previamente. Para as informações dos prontuários, será necessário obter autorização dos Comitês de Ética dos hospitais acima descritos. Não serão realizados procedimentos invasivos, que acrescentem risco a saúde individual. O investigador garantirá sigilo dos dados coletados.

11. DIVULGAÇÃO DOS RESULTADOS

Os resultados serão divulgados através da apresentação da dissertação, necessária para obtenção do título de mestre em Saúde Pública Baseada em Evidências. Também será realizada a publicação total ou parcial dos resultados em periódicos científicos. Será elaborado um texto, em linguagem acessível, com os principais resultados do estudo destinado à imprensa local e à Secretaria Municipal de Saúde de Pelotas.

13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferraz AR, Guimarães H. História da Neonatologia no Mundo. sousafranco.homeip.net / 2009.
2. Cone T, Smith G, Vidyasagar D. Perspectives in neonatology. [Neonatology on the Web]: Neonatology on the Web; 2012 [updated novembro 2012]; 9-33].
3. Dunn P. Dr James Blundell (1790-1878) and neonatal resuscitation. *Archives of disease in childhood*. 1989;64(4 Spec No):494.
4. West C. Lectures on the diseases of infancy and childhood. Philadelphia: Blanchard and Lea; 1854. 8, [17]-486. p.
5. West C. On some disorders of the nervous system in childhood: being the Lumleian lectures delivered at the Royal college of physicians of London, in March, 1871. Philadelphia: H.C. Lea; 1871. 4 p.L.,[13]-131. p.
6. West C. Lectures on the diseases of infancy and childhood. Philadelphia: H. C. Lea; 1874. viii, [17]-678. p.
7. Dunn PM. Stephane Tarnier (1828-1897), the architect of perinatology in France. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2002;86:137-9.
8. Dunn PM. Professor Pierre Budin (1846-1907) of Paris, and modern perinatal care. *Archives of Disease in Childhood : Fetal and Neonatal* 1995;73(3):193 - 5.
9. Dunn PM. Dr Carl Crede (1819-1892) and the prevention of ophthalmia neonatorum. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2000;83(2):158-9.
10. de Sá Neto JA, Rodrigues BMRD. Tecnologia como fundamento do cuidar em neonatologia. *Texto & Contexto Enfermagem*. 2010;19(2):372-7.
11. Rodrigues RG, Oliveira ICS. Os primórdios da assistência aos recém-nascidos no exterior e no brasil: perspectivas para o saber de enfermagem na neonatologia (1870-1903). *Revista Eletrônica de Enfermagem [Internet]*. 2004; 6(2).
12. Baker JP. The incubator and the medical discovery of the premature infant. *Journal of Perinatology*. 2000;20(5):321-8.
13. Tragante CR, Ceccon MEJ, Falcão MC. Desenvolvimento dos cuidados neonatais ao longo do tempo. *Revista Pediatria - (FMUSP-São Paulo)* 2010;32(2):121-30.
14. Dunn PM. Julius Hess, MD,(1876–1955) and the premature infant. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2001;85(2):F141-F4.
15. Raju TNK. Historical Perspectives Perinatal Profiles: Dr Julius Hess and His Incubator. *NeoReviews*. 2006;7(10):e509-e10.
16. Wrobel S. Bubbles, babies and biology: the story of surfactant. *The FASEB Journal*. 2004;18(13):1624e-e.
17. Avery ME. Surfactant Deficiency in Hyaline Membrane Disease The Story of Discovery. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;161(4):1074-5.
18. Gregory GA, Kitterman JA, Phibbs RH, Tooley WH, Hamilton WK. Treatment of the idiopathic respiratory-distress syndrome with continuous positive airway pressure. *New England Journal of Medicine*. 1971;284(24):1333-40.
19. Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watabe Y, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. *Lancet*. 1980;1(8159):55-9.
20. Arcieri JBC. As Práticas da Neonatologia sob o Enfoque Psicoetológico das Relações Pais-bebê. *Revista Pediatria - (FMUSP-São Paulo)*. 1995;17(4):170-3.



21. Thomaz ACP, Lima MRT, Tavares CHF, Oliveira CG. Relações afetivas entre mães e recém-nascidos a termo e pré-termo: Variáveis sociais e perinatais. *Estudos de psicologia*. 2005;10(1):139-46.
22. Liggins G. Premature delivery of foetal lambs infused with glucocorticoids. *Journal of Endocrinology*. 1969;45(4):515-23.
23. Liggins G, Howie R. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics*. 1972;50(4):515-25.
24. Schwartz RM, Luby AM, Scanlon JW, Kellogg RJ. Effect of surfactant on morbidity, mortality, and resource use in newborn infants weighing 500 to 1500 g. *New England Journal of Medicine*. 1994;330(21):1476-80.
25. Speer CP, Halliday HL. Surfactant therapy in the newborn. *Current Paediatrics*. 1994;4(1):5-9.
26. Brum EHM, Schermann L. Vínculos iniciais e desenvolvimento infantil: abordagem teórica em situação de nascimento de risco. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2004;9(2):457-67.
27. Granzotto JA, da Fonseca SS, Lindemann FL. Fatores relacionados com a mortalidade neonatal em uma Unidade de Terapia Intensiva neonatal na região Sul do Brasil. *Revista da AMRIGS*. 2012;56(1):57-62.
28. Costa R, Padilha MI. Saberes e práticas no cuidado ao recém-nascido em terapia intensiva em Florianópolis (década de 1980). *Escola Anna Nery* 2012;16(2):247-54.
29. Gregório VRP, Padilha MI. História do cuidado ao recém-nascido na Maternidade Carmela Dutra - Florianópolis-SC/Brasil (1956-2001). *Escola Anna Nery*. 2012;16:354-62.
30. Souza D, Troster EJ, Carvalho W, Shin SH, Cordeiro AMG. Disponibilidade de unidades de terapia intensiva pediátrica e neonatal no município de São Paulo. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80(6):453-60.
31. Pedron CD. Unidade neonatal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre: implantação e práticas de atendimento. UFRGS - Repositório Digital [Internet]. 2007.
32. Costa R, Padilha MI. A Unidade de Terapia Intensiva Neonatal possibilitando novas práticas no cuidado ao recém-nascido. *Revista Gaúcha de Enfermagem*. 2011;32:248-55.
33. Pedron CD, Bonilha ALDL. Práticas de atendimento ao neonato na implantação de uma unidade neonatal em hospital universitário. *Revista Gaúcha de Enfermagem*. 2008;29(4):612-8.
34. Duarte PECC, Coutinho SB. Fatores associados à displasia broncopulmonar em prematuros sob ventilação mecânica precoce; Factors associated with bronchopulmonary dysplasia in premature infants under early mechanical ventilation. *Rev bras saúde matern infant*. 2012;12(2):135-44.
35. BRASIL Ministério da Saúde. Credenciamento de Leitos de UTI. Nota Informativa 2010; 2010 [cited portalsaude.gov.br/portal/arquivos/pdf/nota_cghosp_uti_credenciamentopdf/ / Novembro/2012].
36. Barbosa AP. Terapia intensiva neonatal e pediátrica no Brasil: o ideal, o real e o possível. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80(6):437-8.
37. Barbosa AP, Cunha A, Carvalho E, Portella A, Andrade M, Barbosa M. Terapia intensiva neonatal e pediátrica no Rio de Janeiro: distribuição de leitos e análise de equidade. *Rev Assoc Med Bras*. 2002;48(4):303-11.
38. FIOCRUZ. ENdSP-. Maternidades do Brasil. RADISNº 2 Setembro de 2002 2002.
39. Costa JO, Xavier CC, Proietti FA, Delgado MS. Evaluation of hospital resources for perinatal assistance in Brazil. *Revista de Saúde Pública*. 2004;38(5):701-8.
40. Silveira MF, Santos IS, Barros AJD, Matijasevich A, Barros FC, Victora CG. Aumento da prematuridade no Brasil: revisão de estudos de base populacional. *Revista de Saúde Pública*. 2008;42(5):957-64.

41. Guerra FA, do Carmo Leal M, Matijasevich A, da Silva AAM, Barbieri MA. 2. Oficina I: Aumento da prematuridade no país: melhoria de acesso à tecnologia ou prematuridade evitável? Seminário BH pelo Parto Normal (Belo Horizonte, MG) / Anais. 2008;27.
42. Almeida ANPM. Análise da Oferta de Leitos de UTI no Brasil. UFRGS - Repositório Digital [Internet]. 2006.
43. Sociedade Brasileira de Pediatria. Relação do número de leitos de uti neonatal por 1000 nascidos vivos. 2012 [cited www.sbp.com.br / 08/05/2012].
44. Askin DF, Diehl-Jones W. Pathogenesis and prevention of chronic lung disease in the neonate. *Critical care nursing clinics of North America*. 2009;21(1):11-25, v.
45. Costa Junior AdS. Embriologia Pulmonar. [<http://www.unifesp.br/dcir/torax/Ensino/Embriolo/embriolo.htm>]: Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) - Disciplina de Cirurgia Torácica; 2012 [updated novembro 2012].
46. Sadeck LdSR. Bases Fisiopatológicas das Insuficiências Respiratórias. PRORN - Programa de Atualização em Neonatologia -(Ciclo 1, Módulo 2) SBP2003.
47. Silva Filho LVF. Doença pulmonar crônica neonatal *Jornal de Pediatria*. 1998;74(4):265-74.
48. Inselman LS, Mellins RB. Growth and development of the lung. *J Pediatr*. 1981;98(1):1-15.
49. Friedrich L, Corso AL, Jones MH. Pulmonary prognosis in preterm infants. *Jornal de Pediatria*. 2005;81(1):S79-S88.
50. Myoshi MH. Insuficiência Respiratória no Período Neonatal - Recursos Terapêuticos. PRORN / Programa de Atualização em Neonatologia /SBP. 2004;Ciclo 2(Módulo 4):41 - 114.
51. Saúde Md. Problemas Respiratórios, Cárdiocirculatórios, Metabólicos, Neurológicos, Ortopédicos e Dermatológicos. Normas e Manuais Técnicos Atenção à Saúde do Recém-Nascido Guia para os Profissionais de Saúde / Secretaria de Atenção à Saúde / Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas / MS. 2011;Volume 3 / Série A. Normas e Manuais Técnicos:37-59.
52. Clark Rh Fau - Gerstmann DR, Gerstmann Dr Fau - Jobe AH, Jobe Ah Fau - Moffitt ST, Moffitt St Fau - Slutsky AS, Slutsky As Fau - Yoder BA, Yoder BA. Lung injury in neonates: causes, strategies for prevention, and long-term consequences. *The Journal of Pediatrics*. 2001;139, number 4:478-86.
53. Attar MA, Donn SM. Mechanisms of ventilator-induced lung injury in premature infants. *Seminars in Neonatology*. 2002;7(5):353-60.
54. Allen J, Zwerdling R, Ehrenkranz R, Gaultier C, Geggel R, Greenough A, et al. Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;168(3):356.
55. Dechert RE, Haas CF, Ostwani W. Current Knowledge of Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Critical care nursing clinics of North America*. 2012;24(3):377-401.
56. Miyaki M, Bagatin AC, Da Silva RVC, Sarquis AL. Administração de Oxigênio e Monitorização da Oxigenação no Recém-Nascido. PRORN / Programa de Atualização em Neonatologia /SBP. 2009;Ciclo 6(Módulo 4):99 - 143.
57. Rocha G, Saldanha J, Macedo I, Areias A. Estratégias de suporte ventilatório no recém-nascido pré-termo: Inquérito nacional (2008). *Revista Portuguesa de Pneumologia*. 2009;15:1043-71.
58. Brown MK, DiBlasi RM. Mechanical ventilation of the premature neonate. *Respir Care*. 2011;56(9):1298-313.

59. Chatkin MN, Menezes AMB. Prevalence and risk factors for asthma in schoolchildren in southern Brazil. *Jornal de Pediatria*. 2005;81(5):411-6.
60. Solé D. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): what have we learned? *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2005;31(2):93-4.
61. WHO. Pneumonia. 2012 [cited November 2012 Fact sheet N°331].
62. von Mutius E, Nicolai T, Martinez FD. Prematurity as a risk factor for asthma in preadolescent children. *The Journal of pediatrics*. 1993;123(2):223-9.
63. Konefal H, Czeszynska Maria B, Sardesai S, Durand M, Miazgowski T. Pulmonary function in school-aged children with mild to moderate infant respiratory distress syndrome requiring nasal continuous positive airway pressure. *Ginekologia polska*. 2010;81(10):768-73.
64. Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais. Relatório Anual <http://www.redeneonatal.fiocruz.br/2013> [Abril 2013].
65. Almeida MFBd, Guinsburg R, Martinez FE, Procianny RS, Leone CR, Marba STM, et al. Fatores perinatais associados ao óbito precoce em prematuros nascidos nos centros da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais. *Jornal de Pediatria*. 2008;84:300-7.
66. Barbosa AL, Chaves EMC, Campos AdCS. Caracterização dos recém-nascidos em ventilação mecânica em uma unidade neonatal. *Revista Rene, Fortaleza*. maio/agosto 2007;8(2):35-40.
67. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(19):1946-55.
68. Pike K, Jane Pillow J, Lucas JS. Long term respiratory consequences of intrauterine growth restriction. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2012;17(2):92-8.
69. Kotecha S, Kotecha SJ. Long term respiratory outcomes of perinatal lung disease. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2012;17(2):65-6.
70. Kotecha S, Dunstan FD, Dunstan Fd Fau - Kotecha S, Kotecha S. Long term respiratory outcomes of late preterm-born infants. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2012;Apr;17(2)(1878-0946 (Electronic)):77-81.
71. Suguihara C, Lessa AC. Como minimizar a lesão pulmonar no prematuro extremo: propostas. *Jornal de Pediatria*. 2005;81(1):S69-S78.
72. Laughon M, Bose C, Allred EN, O'Shea TM, Ehrenkranz RA, Van Marter LJ, et al. Antecedents of chronic lung disease following three patterns of early respiratory disease in preterm infants. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2011;96(2):F114-20.
73. Andreasson B, Lindroth M, Mortensson W, Svenningsen N, Jonson B. Lung function eight years after neonatal ventilation. *Archives of disease in childhood*. 1989;64(1):108-13.
74. Chan Kn Fau - Elliman A, Elliman A Fau - Bryan E, Bryan E Fau - Silverman M, Silverman M. Respiratory symptoms in children of low birth weight. *Arch Dis Child*. 1989;64(1468-2044 (Electronic)):1294-304.
75. Chan KN, Noble-Jamieson CM, Elliman A, Bryan EM, Silverman M. Lung function in children of low birth weight. *Archives of disease in childhood*. 1989;64(9):1284-93.
76. Kennedy JD, Edward LJ, Bates DJ, Martin AJ, Dip SN, Haslam RR, et al. Effects of birth weight and oxygen supplementation on lung function in late childhood in children of very low birth weight. *Pediatric pulmonology*. 2000;30(1):32-40.
77. Anand D, Stevenson C, West C, Pharoah P. Lung function and respiratory health in adolescents of very low birth weight. *Archives of disease in childhood*. 2003;88(2):135-8.
78. Mello RRd, Dutra MVP, Lopes JMda. Morbidade respiratória no primeiro ano de vida de prematuros egressos de uma unidade pública de tratamento intensivo neonatal. *Jornal de Pediatria*. 2004;80:503-10.

79. Vrijlandt EJLE, Gerritsen J, Boezen HM, Duiverman EJ. Gender differences in respiratory symptoms in 19-year-old adults born preterm. *Respiratory research*. 2005;6(1):117.
80. 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. *The Journal of Pediatrics* 2010;156(4):542-9
81. Stevens TP, Dylag A, Panthagani I, Pryhuber G, Halterman J. Effect of cumulative oxygen exposure on respiratory symptoms during infancy among VLBW infants without bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(4):371-9.
82. Kotecha S, Watkins WJ, Paranjothy S, Dunstan FD, Henderson AJ, Henderson AJ, Kotecha S. Effect of late preterm birth on longitudinal lung spirometry in school age children and adolescents. *Thorax , BMJ group*. 2012;67:54-61(1468-3296 (Electronic)).
83. Greenough A. Long-term pulmonary outcome in the preterm infant. *Neonatology*. 2008;93(4):324-7.
84. Santos IS, Barros AJ, Matijasevich A, Domingues MR, Barros FC, Victora CG. Cohort profile: the 2004 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *International journal of epidemiology*. 2011;40(6):1461-8.
85. Saigal S. Follow-up of very low birthweight babies to adolescence. *Semin Neonatol*. 2000;5(2):107-18. Epub 2000/06/22.
86. Saigal S, den Ouden L, Wolke D, Hoult L, Paneth N, Streiner DL, et al. School-age outcomes in children who were extremely low birth weight from four international population-based cohorts. *Pediatrics*. 2003;112(4):943-50. Epub 2003/10/03.
87. Hack M, Flannery DJ, Schluchter M, Cartar L, Borawski E, Klein N. Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 2002;346(3):149-57. Epub 2002/01/18.

ANEXO 1 - QUESTIONÁRIO

	<h2 style="margin: 0;">Universidade Federal de Pelotas</h2> <p style="margin: 0;">Centro de Pesquisas Epidemiológicas</p> <p style="margin: 0;">Mestrado Profissionalizante</p>	
---	---	---

BLOCO A – IDENTIFICAÇÃO DA CRIANÇA

<i>Número de identificação da criança</i>	_ _ _ _ _
1. <i>Nome da criança:</i> _____	
2. <i>Hospital de nascimento do RN:</i> <i>Outro:</i> _____	<input type="checkbox"/> HE/UFPel 1 <input type="checkbox"/> HUSFP 2 <input type="checkbox"/> Outro 3
3. <i>Data do nascimento do RN:</i>	_ _ / _ _ / _ _ _ _
4. <i>Sexo do RN:</i>	<input type="checkbox"/> Masculino 1 <input type="checkbox"/> Feminino 2

BLOCO B – HOSPITALIZAÇÃO EM UTI NEONATAL

5. <i>Usou suporte ventilatório ao nascimento:</i>	<input type="checkbox"/> Sim 1 <input type="checkbox"/> Não 2
6. <i>CPAP:</i>	<input type="checkbox"/> Sim 1 <input type="checkbox"/> Não 2
6.1. <i>Quantos dias:</i> _____ dias	<input type="checkbox"/> IGN 9 <input type="checkbox"/> NSA 8
7. <i>VENTILAÇÃO MECÂNICA:</i>	<input type="checkbox"/> Sim 1 <input type="checkbox"/> Não 2
7.1. <i>Quantos dias:</i> _____ dias	<input type="checkbox"/> IGN 9 <input type="checkbox"/> NSA 8

**ANEXO 2 - SOLICITAÇÃO DE AUTORIZAÇÃO PARA PESQUISA EM
PRONTUÁRIO CLÍNICO**

Eu, **Flávio Sérgio Chiuchetta**, médico pediatra, principal responsável pelo projeto de dissertação de mestrado profissional em **Saúde Pública Baseada em Evidências, da Universidade Federal de Pelotas**, venho pelo presente, solicitar autorização do **Hospital São Francisco de Paula da Universidade Católica de Pelotas** no setor da UTI Neonatal, para realização da coleta de dados através de prontuário clínico de pacientes submetidos à internação de 01/01/2004 a 31 /12/2004 para o trabalho de pesquisa sob o título **SUPORTE VENTILATÓRIO AO NASCER E ASSOCIAÇÕES COM DOENÇAS RESPIRATÓRIAS AOS 6 ANOS: ESTUDO NA COORTE DE 2004 EM PELOTAS (RS)**.

Esta pesquisa está sendo orientada pela Professora Alicia Matijasevich.

Contando com a autorização desta instituição, coloco-me à disposição para qualquer esclarecimento.

Atenciosamente,

Pelotas, dede 2013.

Flávio Sérgio Chiuchetta

CRM RS 14983

Alicia Matijasevich Manitto

Professora Orientadora

ANEXO 3 - TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS

Eu, Flavio Sergio Chiuchetta, abaixo assinado, pesquisador envolvido no projeto de título: **SUPORTE VENTILATÓRIO AO NASCER E ASSOCIAÇÕES COM DOENÇAS RESPIRATÓRIAS AOS 6 ANOS: ESTUDO NA COORTE DE 2004 EM PELOTAS (RS)** me comprometo a manter a confidencialidade sobre os dados coletados nos arquivos do HOSPITAL ESCOLA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS, bem como a privacidade de seus conteúdos, como preconizam os Documentos Internacionais e a Res. 196/96 do Ministério da Saúde.

Informo que os dados a serem coletados dizem respeito à COLETA DE DADOS EM PRONTUÁRIOS NA UTI NEONATAL DOS RECÉM-NASCIDOS que nasceram entre as datas de: 01/01/2004 a 31/12/2004, mesmo que estes últimos tenham hospitalizados horas após o nascimento, ainda dentro do período hospitalar do nascimento.

Pelotas, dede 2013.

FLAVIO SERGIO CHIUCHETTA

CI 9058866279 SSP / PC - RS

CRM RS 14983

ANEXO 4 – QUADRO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Quadro 5 - Revisão bibliográfica

TÍTULO E NÚMERO DA REFRÊNCIA	ANO DE PUBLICAÇÃO / PAÍS / NOME 1º AUTOR /REVISTA	DELINEAMENTO E (N)	SUPORTE VENTILATÓRIO E SUA DURAÇÃO	DESFECHOS RESPIRATÓRIOS	RESULTADOS ENCONTRADOS
Antecedents of chronic lung disease following three patterns of early respiratory disease in preterm infants (72)	2011 / USA / Matthew Laughon/ Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed	Coorte prospectiva. N = 1.204 RN prematuros de 23 a 27 semanas.	Uso de VM com duração de até 36 semanas de idade gestacional corrigidas.	Avaliar a presença ou não DPC/DBP.	Os RN prematuros que usaram a VM por mais de 7 dias com FiO ₂ > 0,25 tiveram maior chance para DBP (OR=2,7; IC95% 1,5- 4.7)
Lung function eight years after neonatal ventilation (73)	1989 / Suécia / Dr. B Andréasson / Archives of Disease in Childhood	Coorte prospectiva. N = 40 RN prematuros com peso <2.500g que usaram VM. A mediana da IG 29 semanas e peso médio de 1.310g.	Exposta a VM, durante o período neonatal. A média de duração da VM foi de 6 dias no grupo 1 e de 29 dias no grupo 2.	Se havia alteração na função pulmonar, ou no RX de tórax ou na saturação de O ₂ . Avaliado aos oito anos de idade.	Crianças que fizeram uso de VM no período neonatal por mais tempo, tiveram RX de tórax alterados na idade de 8 anos (p=0,002). E também apresentam a capacidade funcional residual alterada em comparação àquelas que usaram de VM por menor tempo (p=0,04).

TÍTULO E NÚMERO DA REFRÊNCIA	ANO DE PUBLICAÇÃO / PAÍS / NOME 1º AUTOR /REVISTA	DELINEAMENTO E (N)	SUPORTE VENTILATÓRIO E SUA DURAÇÃO	DESFECHOS RESPIRATÓRIOS	RESULTADOS ENCONTRADOS
Respiratory symptoms in children of low birth weight (74)	1989 / UK / K N Chan / Archives of Disease in Childhood	Coorte retrospectiva. N total =221 RN. N = 121 RN com p<2.000 gramas. N = 100 RN com p>2.000 gramas. (grupo controle)	A VM foi definida como duração mais de 3 horas de uso no período neonatal. A duração média foi de 311 horas.	Avaliar sintomas respiratórios aos sete anos.	Não houve diferença significativa de sintomas respiratórios nos RN de baixo peso que usaram VM comparados com aqueles que não usaram.
Lung function in children of low birth weight (75)	1989 / UK / K N Chan / Archives of Disease in Childhood	Coorte retrospectiva. N total =250 RN. N =130 RN com peso < 2.000g. N = 120 RN com p>2.000 gramas. (grupo controle)	Suplementação de O2 e VM. Duração dentro do período neonatal.	Testes de função pulmonar aos sete anos de idade.	O estudo não encontrou associação entre o uso de O2 ou da VM com alteração da função pulmonar aos 7 anos.

TÍTULO E NÚMERO DA REFRÊNCIA	ANO DE PUBLICAÇÃO / PAÍS / NOME 1º AUTOR /REVISTA	DELINEAMENTO E (N)	SUPORTE VENTILATÓRIO E SUA DURAÇÃO	DESFECHOS RESPIRATÓRIOS	RESULTADOS ENCONTRADOS
Effects of birth weight and oxygen supplementation on lung function in late childhood in children of very low birth weight (76)	2000 /Australia / J. Delan Kennedy / Pediatric Pulmonology	Coorte prospectiva. N total = 184 RN N = 102 RN com peso \leq 1.500 gramas. N = 82 RN com peso $>$ 2.000 gramas. (grupo controle)	Exposição ao O2 suplementar, CPAP e VM no período neonatal. Duração teve a mediana de 3,9 dias.	Avaliou a função pulmonar aos 11 anos.	Não observou associação entre VM no período neonatal e alteração da função pulmonar (espirometria) na idade de 11 anos.
Lung function and respiratory health in adolescents of very low birth weight (77)	2003 / UK / D Anand / Arch Dis Child	Coorte prospectiva. N total = 256 RN N = 128 RN com peso $<$ 1.500 gramas.	Uso de O2 suplementar ou VM com duração de até 28 dias de vida (período neonatal).	Avaliação dos índices da função pulmonar na idade de 15 anos.	Não houve diferenças nos índices de função pulmonar aos 15 anos, entre RNMBP que receberam VM e aqueles que não receberam VM.

TÍTULO E NÚMERO DA REFERÊNCIA	ANO DE PUBLICAÇÃO / PAÍS / NOME 1º AUTOR /REVISTA	DELINEAMENTO E (N)	SUPORTE VENTILATÓRIO E SUA DURAÇÃO	DESEFECHOS RESPIRATÓRIOS	RESULTADOS ENCONTRADOS
Morbidade respiratória no primeiro ano de vida de prematuros egressos de uma unidade pública de tratamento intensivo neonatal (78)	2004 / BRA / Rosane R. de Mello / Jornal de Pediatria	Coorte prospectiva. N = 97 RN com peso < 1.500 gramas e IG < 34 semanas.	Uso de VM no período neonatal. Duração de tempo de uso de VM foi de: Média \pm DP = 12 \pm 16 dias Mediana de 3 dias.	Intercorrências respiratórias no primeiro ano de vida.	Maior prevalência de morbidade respiratória (72,7% vs. 37,7%; p<0,001), síndrome obstrutiva (38,6% vs. 18,8%; p=0,03), pneumonia (52,3% vs.22,6%; p<0,001) e de hospitalização (38,6% vs. 15%; p<0,001) entre RN que usaram VM no período neonatal comparados a aqueles que não usaram VM.
Gender differences in respiratory symptoms in 19-year-old adults born preterm (79)	2005 / Holanda / Elianne JLE Vrijlandt / Respiratory Research	Coorte prospectiva N = 690 RN	Exposição ao O2 suplementar e de VM no período neonatal. Duração da VM foi em média \pm DP de 4,5 (0 – 55) \pm 8,1 dias.	Avaliado os sintomas respiratórios aos 19 anos de idade.	Os RN que usaram VM mais de 28 dias tiveram maior chance para dispneia em comparação de RN que não foram ventilados (OR= 5,2; IC95% 1,2–23,3; p<0,05). Demais sintomas respiratórios não tiveram associação com a VM.

TÍTULO E NÚMERO DA REFERÊNCIA	ANO DE PUBLICAÇÃO / PAÍS / NOME 1º AUTOR /REVISTA	DELINEAMENTO E (N)	SUPORTE VENTILATÓRIO E USA DURAÇÃO	DESFECHOS RESPIRATÓRIOS	RESULTADOS ENCONTRADOS
Lung volume and ventilation inhomogeneity in preterm infants at 15-18 months corrected age (80)	2010 / Australia / Sven M Schulzke / The Journal of Pediatrics	Coorte prospectiva. N =58 RN.	Exposição ao O2 suplementar e de suporte respiratório (VM e CPAP) no período neonatal. Duração do tempo de uso de VM teve como mediana 2,3 (0 – 20,6) dias. Duração do tempo de uso de suporte respiratório teve como mediana 36 (3– 64) dias.	Avaliação da função pulmonar em crianças de 15 a 18 meses de IG corrigida.	Para cada semana de uso de suporte ventilatório neonatal (SVN), a capacidade residual funcional (CRF) diminuiu em média 1,5 (IC 95% = 0,1;2,9, P = 0,034) comparados àqueles que não usaram SVN. Os grupos de menor IG e maior tempo de uso de VM apresentaram maior alteração no volume pulmonar comparados aos RN com maior IG e menor tempo de uso da VM.

TÍTULO E NÚMERO DA REFRÊNCIA	ANO DE PUBLICAÇÃO / PAÍS / NOME 1º AUTOR /REVISTA	DELINEAMENTO E (N)	SUPORTE VENTILATÓRIO E USA DURAÇÃO	DESFECHOS RESPIRATÓRIOS	RESULTADOS ENCONTRADOS
Effect of cumulative oxygen exposure on respiratory symptoms during infancy among VLBW infants without bronchopulmonary displasia (81)	2010 / USA / Timothy P. Stevens / Pediatric Pulmonology	Coorte prospectiva de 75 RNMBP sem DBP.	Exposição ao O2 sob qualquer oferta ou modo para os RNMBP no período neonatal. Duração de VM teve como mediana 2 (0 – 5) dias.	Avaliado a prevalência de sintomas respiratórios durante o 1º ano de idade.	Não se observou diferença entre os RNMBP que usaram VM comparados àqueles que não usaram VM em relação à prevalência dos sintomas respiratórios (58% vs. 42%, p = 0.06, respectivamente).

TÍTULO E NÚMERO DA REFRÊNCIA	ANO DE PUBLICAÇÃO / PAÍS / NOME 1º AUTOR /REVISTA	DELINEAMENTO E (N)	SUPORTE VENTILATÓRIO E USA DURAÇÃO	DESFECHOS RESPIRATÓRIOS	RESULTADOS ENCONTRADOS
Effect of late preterm birth on longitudinal lung spirometry in school age children and adolescents (82)	2012 / UK / Sarah J Kotecha / Thorax	Coorte prospectiva de ALSPAC. N = 11.213. Divididos em grupos quanto a IG: de 25-32 sem., de 33-34 sem. e de 35-36 semanas.	Uso de VM no período neonatal. Duração da VM teve como média de tempo 245 (1 – 1416) horas para 25 – 32 semanas, 77 (9 – 168) horas para 33 – 34 semanas, 15 (8 – 22) horas e 107 (1 - 576) para RN a termo.	Avaliação da função pulmonar (espirometria) aos 8-9 anos e 14-17 anos de idade.	A prevalência do uso de VM em RN diminuiu com o aumento da idade gestacional (IG): 76% entre 25 e 32 semanas, 17% entre 33 e 34 semanas e 1% entre 35 e 36 semanas. Os índices da função pulmonar nos RN ventilados aos 8-9 anos e de 14-17 anos de idade foram inferiores quando comparados àqueles não ventilados (dados de espirometria).

TÍTULO E NÚMERO DA REFRÊNCIA	ANO DE PUBLICAÇÃO / PAÍS / NOME 1º AUTOR /REVISTA	DELINEAMENTO E (N)	SUPORTE VENTILATÓRIO E USA DURAÇÃO	DESFECHOS RESPIRATÓRIOS	RESULTADOS ENCONTRADOS
Long-term pulmonary outcome in the preterm infant (83)	2008 / UK / Anne Greenough / Neonatology	Revisão bibliográfica com trinta e três referências selecionadas.	Exposição ao O2 sob qualquer modo no período neonatal. Duração da exposição foi até 28 dias de vida.	A DBP foi o desfecho mais encontrado como consequência em curto prazo. E os sintomas respiratórios estão relacionados com desfecho em médio e longo prazo.	A DBP apresentou a incidência de 40% em RN com IG até 29 semanas e 77% em RN com peso < 1.000g. Nos RN com DBP a hospitalização ocorreu pelo menos uma vez em 73% dos casos e três ou mais vezes em e 27% destes. Os adultos que tiveram DBP grave no período neonatal apresentaram 23% mais sintomas respiratórios em comparação com aqueles sem DBP. Crianças com DBP apresentaram mais sintoma de tosse (28%) na idade escolar em comparação com aqueles sem DBP.

TÍTULO E NÚMERO DA REFRÊNCIA	ANO DE PUBLICAÇÃO / PAÍS / NOME 1º AUTOR /REVISTA	DELINEAMENTO E (N)	SUPORTE VENTILATÓRIO E DURAÇÃO	DESFECHOS RESPIRATÓRIOS	RESULTADOS ENCONTRADOS
Prematurity as a risk factor for asthma in preadolescent children (62)	1993 / Alemanha / Erika Von Mutius / The Journal of Pediatrics	Estudo transversal. N total = 5.030 N = 253 RN com IG < 37 semanas e com peso < 2.500 gramas. N = 69 RN que usaram VM.	Uso de VM no período neonatal. Duração da exposição foi até 28 dias de vida.	Avaliação de sequelas pulmonares na idade de 9-11 anos, através da função pulmonar e sintomas respiratórios.	A prevalência de uso de VM entre os RN prematuros foi de 27.3% (peso < 2.500 gramas). RN prematuros que receberam VM na idade de 9-11 anos tinham maior chance para asma em comparação com aqueles que não usaram VM (OR 3,2; IC95% 1,3,-7,8; p=0,009). Os RN prematuros femininos que usaram VM tiveram mais sintomas respiratórios comparados àqueles que não usaram ($p \leq 0,05$).

TÍTULO E NÚMERO DA REFRÊNCIA	ANO DE PUBLICAÇÃO / PAÍS / NOME 1º AUTOR /REVISTA	DELINEAMENTO E (N)	SUPORTE VENTILATÓRIO E DURAÇÃO	DESFECHOS RESPIRATÓRIOS	RESULTADOS ENCONTRADOS
<p>Pulmonary function in school-aged children with mild to moderate infant respiratory distress syndrome requiring nasal continuous positive airway pressure (63)</p>	<p>2010 / Polônia / Halina Konefal / GineKologia Polska</p>	<p>Estudo prospectivo. N total = 140 N = 50 que usaram CPAP nasal N = 90 saudáveis</p>	<p>Uso de CPAP nasal nos RN que apresentam SDR no período neonatal. O tempo de duração do CPAP nasal variou de 23 a 238 horas (média: 54 horas) e da fração inspirada de oxigênio foi 0,40-0,89% (mediana de 0,53%).</p>	<p>Avaliar a função pulmonar e sintomas respiratórios nas crianças de 5 a 15 anos.</p>	<p>Nos primeiros 6 anos a frequência de laringite aguda, bronquite e pneumonia foi maior no grupo CPAP nasal quando comparados ao grupo de não CPAP nasal ($p < 0,005$). Nos RN que usaram CPAP nasal quando comparados àqueles que não usaram tiveram maior chance para bronquite (OR=2,9; IC95%= 1,09-7,5, $p < 0,05$) e pneumonia (OR=3,29; IC95%=1,1-9,9, $p < 0,05$) durante os primeiros dois anos após a alta da UTIN.</p>

ARTIGO

Suporte ventilatório ao nascer e associação com doenças respiratórias aos seis anos: Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2004, RS

Suporte ventilatório e doenças respiratórias

Flávio S Chiuchetta¹ MD (fschiuchetta@terra.com.br)

Tiago N Munhoz¹ MSc (tyagomunhoz@hotmail.com)

Alicia Matijasevich^{1,2} MD, PhD (amatija@yahoo.com)

¹ Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, Brasil

² Departamento de Medicina Preventiva, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil

Todos os autores possuem currículo cadastrado na plataforma Lattes do CNPq

Colaboradores: F. S. Chiuchetta e A. Matijasevich conceberam o estudo. F. S. Chiuchetta, A. Matijasevich e T. Munhoz foram responsáveis pela análise de dados e redação da primeira versão do manuscrito. Todos os autores contribuíram na interpretação dos achados, na redação do manuscrito e aprovaram a versão final do artigo.

Declaração de conflito de interesse: nada a declarar

Correspondência e contatos pré-publicação: Alicia Matijasevich, Departamento de Medicina Preventiva. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. Av. Dr. Arnaldo, 455, 2º andar, sala 2166, CEP: 01246-903, SP. Telefone: (11) 30618609. E-mail: amatija@yahoo.com

Contagem:

Resumo: 252 palavras

Abstract: 240 palavras

Corpo do texto: 3380 palavras

Tabelas: 2

Figura: 1

Resumo

Objetivo: Avaliar a associação entre suporte ventilatório no período neonatal e doenças respiratórias, asma e pneumonia aos seis anos de idade numa coorte de crianças.

Métodos: Estudo de coorte prospectivo iniciado ao nascimento. A exposição principal do estudo foi o suporte ventilatório ao nascimento, definido como o uso de pressão contínua positiva nasal (CPAPn) e/ou ventilação mecânica (VM) por mais de três horas desde o momento da hospitalização ao nascimento até os 28 dias de vida. Os desfechos analisados foram a presença de chiado no peito nos últimos doze meses, o diagnóstico médico de asma alguma vez na vida e episódio de pneumonia ocorrido entre a alta hospitalar ao nascimento e os 6 anos de idade. Foram realizadas análises brutas e ajustadas para potenciais variáveis de confusão usando Regressão de Poisson.

Resultados: Das 4.231 crianças participantes da coorte de nascimentos de Pelotas 2004, 254 (6,0%) foram hospitalizadas ao nascimento em UTI neonatal e destas 121 (47,6 %) requereram suporte ventilatório ao nascimento. Foram analisadas 3624 crianças com informações disponíveis dos desfechos em estudo. O uso de CPAPn e VM ou unicamente VM esteve associado com maior frequência de diagnóstico médico de asma mesmo após ajuste para características maternas e das crianças (RP 2,24 IC 95% 1,27-3,99). A associação entre suporte ventilatório e chiado nos últimos 12 meses e pneumonia nos primeiros seis anos de vida somente esteve presente na análise bruta.

Conclusões: Os resultados do presente estudo alertam para as complicações respiratórias a médio prazo do suporte ventilatório realizado no período neonatal.

Palavras chave: suporte ventilatório, pneumonia, asma, estudos longitudinais

Abstract

Objective: To evaluate the association between the use ventilatory support during the neonatal period and the occurrence of respiratory diseases, asthma, and pneumonia among six-year-old children.

Methods: Prospective birth cohort study. The study's main exposition was ventilatory support at birth, defined as the use of nasal continuous airway pressure (CPAPn) and/or mechanical ventilation (MV) for more than three hours from the time of hospitalization at birth until the child's first 28 days of life. The outcomes of the study were occurrence of wheezing in the chest within the 12 months prior to the interview, medical diagnosis of asthma ever in the child's life and occurrence of pneumonia between hospital discharge after birth and the sixth year of life. Crude and adjusted analyzes for potential confounder variables were performed using Poisson Regression with robust variance.

Results: Six percent of the 4231 cohort children were admitted to a neonatal intensive unit (NIU) at birth and 121 (47.6%) required ventilator support. We analyzed 3624 children with available information for outcome variables. The use of CPAPn and MV, or only MV, was associated with medical diagnosis of asthma, even after adjustment for several maternal and child's characteristics (PR 2.24 IC 95% 1.27-3.99). The association between ventilatory support and wheezing in the chest and pneumonia in the first six years of life was only found in the crude analysis.

Conclusions: The study's results highlight medium-term respiratory complications of ventilatory support performed in the neonatal period.

Keywords: ventilatory support, pneumonia, asthma, longitudinal studies.

Introdução

À medida que a mortalidade infantil diminui no mundo, fundamentalmente devido a uma diminuição constante da mortalidade pós-neonatal, a mortalidade neonatal se constitui no componente mais importante da mortalidade infantil.(1) No Brasil, no ano 2008, as mortes neonatais representaram 68% da mortalidade infantil, proporção que vem aumentando enquanto diminuem as mortes pós-natais no país.(2) A prematuridade é a principal causa de óbito neonatal em todas as regiões do Brasil e de 70% das mortes ocorridas no primeiro dia de vida.(3)

Existe abundante evidência mostrando que a sobrevida dos recém-nascidos pré-termo tem relação proporcional com o peso ao nascimento e com a idade gestacional.(4-6) Nas últimas décadas, estudos mostraram melhoria nas taxas de sobrevida nos recém-nascidos pré-termo.(5, 7, 8) No Brasil, a Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais reportou melhoras na sobrevida dos recém-nascidos pré-termo extremos e de aqueles com muito baixo peso ao nascer (MBPN, <1500g) no ano de 2012 em relação com os dados apresentados em 2008. Como exemplo, a sobrevida de recém-nascidos na faixa de peso de 400-499g, que foi quase inexistente em 2008, aumentou para 7,4% em 2012 e a sobrevida de aqueles recém-nascidos com peso ao nascer de 1.250-1.499g foi de 94,3% no ano de 2012.(9)

Além da sua contribuição à mortalidade, a prematuridade é responsável pela elevada morbidade dos sobreviventes, tanto pela presença de complicações agudas como em longo prazo, com importantes sequelas no desenvolvimento físico e intelectual.(10-12) Do ponto de vista respiratório, os recém-nascidos prematuros devido a sua imaturidade pulmonar apresentam com frequência síndrome de desconforto respiratório (SDR),

apneias e infecções, requerendo a utilização prolongada de uso do oxigênio e ou suporte ventilatório.

A associação de suporte ventilatório e uso prolongado de oxigênio no período neonatal, especialmente em recém-nascidos prematuros de idade gestacional inferior a 30 semanas, está relacionada ao aparecimento de Displasia Bronco-Pulmonar (DBP).(13) Estudo feito por Laughon e colaboradores em 2011 observou que os recém-nascidos prematuros que usaram ventilação mecânica por um período maior de sete dias com frações inspiradas de oxigênio maiores de 25%, apresentaram quase três vezes mais chance de desenvolver DBP (OR 2,7; IC 95% 1,5 – 4,7) em relação àqueles que não usaram ventilação mecânica.(14)

Os recém-nascidos prematuros de idade gestacional inferior a 34 semanas e/ou com MBPN que receberam ventilação mecânica no período neonatal também são mais susceptíveis a desenvolver doenças respiratórias como asma e pneumonia nos primeiros anos de vida.(15-20) Os sintomas respiratórios estão presentes em aproximadamente 30% dos recém-nascidos prematuros nas idades de 2 a 4 anos.(21) Konefal e colaboradores observaram que durante os primeiros dois anos após a alta da unidade de cuidados intensivos neonatais a chance de desenvolver bronquite e pneumonia foi, aproximadamente, três vezes maior em aquelas crianças que usaram pressão positiva contínua da via aérea por via nasal (CPAPn) no período neonatal, quando comparados com aqueles que não usaram CPAPn.(22) A ventilação mecânica no período neonatal também esteve associada com alterações dos índices da função pulmonar (espirometria) aos 8-9 anos,(23), assim como maior chance de apresentar asma aos 9-11 anos em comparação àqueles recém-nascidos prematuros não ventilados.(24)

Embora existam na literatura estudos realizados em países como o Reino Unido e EEUU sobre as consequências a médio e longo prazo do uso de suporte ventilatório no período neonatal, ainda existe uma escassez de resultados sobre esses problemas nas crianças provenientes de países de renda média e baixa.(25) O presente estudo teve como objetivo principal avaliar a associação entre suporte ventilatório no período neonatal e doenças respiratórias, asma e pneumonia, aos seis anos de idade nas crianças pertencentes á Coorte de Nascimentos de 2004 da cidade de Pelotas (Rio Grande do Sul), Brasil.

Métodos

Fonte de dados

No ano de 2004 foi realizado um estudo de coorte de nascimentos na cidade de Pelotas (Rio Grande do Sul), cuja população estimada era de 340.000 habitantes. A maioria dos moradores residia na área urbana (93%) e a cidade contava com cinco maternidades e duas Unidades de Terapia Intensiva (UTI) neonatal. Nasceram 4.263 recém-nascidos vivos cujas mães residiam no município, entretanto foram incluídas no estudo 4.231 crianças (taxa de perdas de 0,8%). Menos de 1% dos partos ocorreram fora do ambiente hospitalar.

Os recém-nascidos foram avaliados na maternidade logo após o nascimento. Um questionário foi aplicado às mães, logo após o parto, com informações socioeconômicas da família, atendimento pré-natal e utilização de serviços de saúde. As crianças pertencentes à coorte foram acompanhadas em média (desvio padrão) aos 3,0 (0,1), 11,9

(0,2), 23,9 (0,4), 49,5 (1,7) e 82,2 (4,0) meses de vida, com um total de 3.985, 3.907, 3.869, 3.799 e 3.721 crianças acompanhadas. Obteve-se uma taxa de resposta de 95,7%, 94,3%, 93,5%, 92,0% e 90,2%, para cada faixa etária avaliada. Todos os acompanhamentos foram realizados em casa com exceção do último acompanhamento que foi realizado em uma clínica especialmente montada para esse fim. Informações detalhadas sobre a metodologia do estudo de Coorte de Nascimento de Pelotas de 2004 foram publicadas previamente.(26, 27)

Desfechos

Os desfechos do estudo foram a presença de chiado no peito nos últimos doze meses, o diagnóstico médico de asma alguma vez na vida e episódio de pneumonia ocorrido entre a alta hospitalar ao nascimento e os seis anos de idade.

A variável de desfecho “chiado no peito nos últimos doze meses” foi definida com base no questionário ISAAC (*International Study of Allergy and Asthma*) (28, 29) e coletada no acompanhamento dos seis anos com a seguinte pergunta: “A <criança> teve chiado no peito nos últimos doze meses?”. O diagnóstico médico de asma foi perguntado para a mãe ou responsável no acompanhamento dos seis anos através da pergunta: “Alguma vez o médico disse que a <criança> tinha asma?”. A variável de desfecho pneumonia foi avaliada em cada acompanhamento através da pergunta: “A <criança> teve pontada ou pneumonia até agora?”.

Exposição principal

A variável de exposição principal foi o suporte ventilatório ao nascimento registrado nos prontuários hospitalares. O suporte ventilatório foi definido como o uso de pressão

continua positiva nasal (CPAPn) e/ou ventilação mecânica (VM) por mais de três horas desde o momento da hospitalização ao nascimento até os 28 dias de vida. Essa variável foi categorizada em uso de CPAPn unicamente, CPAPn junto com VM ou VM unicamente e sem suporte ventilatório.

Potenciais variáveis de confusão

Variáveis maternas

Características socioeconômicas e demográficas

A renda familiar do mês anterior ao nascimento da criança foi coletada em reais, padronizada em salários mínimos e categorizada em: <1,0; 1,1-3,0; 3,1-6,0; 6,1-10,0 e >10,0 salários mínimos. A escolaridade materna foi categorizada em 0, 1-4, 5-8 e ≥ 9 anos completos de educação formal. A idade materna no momento do parto foi categorizada em 12-15, 16-19, 20-34 e ≥ 35 anos completos. A cor da pele materna foi classificada conforme a observação da entrevistadora em branca e preta/mista. O estado civil das mães ao momento do parto foi categorizado em com companheiro ou marido e solteira ou sem companheiro (incluindo nesta categoria as viúvas e divorciadas). A paridade materna, definida como o total de filhos tidos anterior à gestação atual, foi categorizada em 0, 1 e 2 ou mais filhos.

Características da gravidez

Foi avaliado em que momento ocorreu a primeira consulta do pré-natal e a variável foi categorizada em no 1º, 2º e 3º trimestre da gravidez. O fumo durante a gravidez foi

baseado em auto relato, sendo considerada fumante a mulher que consumiu pelo menos um cigarro por dia em qualquer trimestre da gravidez (sim/não). Foi perguntado para mãe se teve infecção urinária na gravidez (sim/não). Foi avaliado o uso de corticoide antes do parto (sim/não). O tipo de parto foi classificado como vaginal (induzido ou não) e cesariana.

Variáveis da criança

Informação coletada ao nascimento

A idade gestacional dos recém-nascidos foi avaliada pela data da última menstruação anotada no cartão da gestante ou referida pela mãe (nesta ordem de prioridade); caso fosse desconhecida ou inconsistente, foi avaliada pela ultrassonografia realizada antes de 20 semanas de gestação, e caso não possuísse, foi usada a avaliação do recém-nascido pelo método de Dubowitz, avaliação realizada na maioria dos recém-nascidos. A idade gestacional foi categorizada em: <34, 34-36 semanas e ≥ 37 semanas completas.

O peso ao nascer foi aferido usando balanças eletrônicas pediátricas com precisão de 10 gramas. Para a análise foi dividido em três categorias: <1.500g, 1.500-2499g e ≥ 2.500 g. Foi coletada informação sobre gemelaridade (sim/não) e sexo (masculino ou feminino). A pontuação de Apgar realizada pelo pediatra ou profissional que atendeu ao recém-nascido ao quinto minuto de vida foi categorizada em <7 e ≥ 7 pontos.

Análise estatística

As análises descritivas incluíram o cálculo de distribuições de frequência para desfechos e exposições categóricas. Os desfechos dicotômicos foram relacionados com as variáveis de exposição categóricas usando tabelas de contingência e foram estimadas as

razões de prevalência com respectivos intervalos de confiança. Os testes estatísticos foram baseados no teste de qui-quadrado. Foram realizados cálculos de poder amostral *post-hoc* observando-se que para estudar a associação entre suporte ventilatório ao nascimento (exposição principal) e cada um dos desfechos em estudo (pneumonia, chiado e asma) o poder do estudo foi maior que 80%.

As análises multivariadas foram realizadas usando regressão de Poisson com variância robusta, com resultados expressos em razões de prevalências (RP) e seus respectivos intervalos de confiança. Na análise multivariada ingressaram unicamente potenciais fatores de confusão da associação entre suporte ventilatório ao nascimento e cada um dos três desfechos estudados. As variáveis de confusão foram definidas como aquelas que apresentavam associação com a exposição principal e o desfecho (por exemplo chiado no peito) com um valor de $p < 0,20$ e não se encontravam no caminho causal entre a exposição e o desfecho. Foram investigadas quais variáveis de exposição poderiam atuar como fatores de confusão para cada das associações estudadas. Todas as análises foram realizadas usando o programa estatístico Stata® versão 12.1 (StataCorp LP, College Station, Texas).

Questões éticas

Os protocolos de todos os acompanhamentos realizados pelo estudo da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2004 foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas. O protocolo do presente estudo também foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina, assim como pelos comitês do Hospital Universitário São Francisco de

Paula (Universidade Católica de Pelotas) e do Hospital Escola (Universidade Federal de Pelotas).

Resultados

Das 4.231 crianças participantes da coorte de nascimentos de Pelotas 2004, 254 (6,0%) foram hospitalizadas ao nascimento em UTI neonatal e destas 121 (47,6 %) requereram suporte ventilatório ao nascimento.

Das 254 crianças hospitalizadas em UTI neonatal, 37 (14,6%) faleceram no período neonatal e 8 (3,1%) no período pós-neonatal. Das crianças que não foram hospitalizadas em UTI neonatal ao nascimento, 10 (0,3%) faleceram no período neonatal e 22 (0,6%) no período pós-neonatal.

No presente estudo foram analisadas 3.624 crianças (85,7% da coorte original) com informações disponíveis sobre os desfechos em estudo. A perda de informação para esses desfechos não esteve associada com a escolaridade materna ($p=0,105$), cor da pele ($p=0,087$), idade materna ($p=0,200$), infecção durante a gravidez ($p=0,508$), uso de corticoide antes do parto ($p=0,511$), tipo de parto ($p=0,391$), gravidez única ($p=0,741$) e sexo do recém-nascido ($p=0,722$). No entanto, a perda de informação para os desfechos estudados foi mais frequente entre crianças pré-termo ($p<0,001$), com baixo peso ao nascer ($p<0,001$), que hospitalizaram ao nascimento ($p<0,001$) e que precisaram de suporte ventilatório ao nascimento ($p<0,001$), assim como entre crianças de mães com maior número de filhos prévios ($p=0,023$) e que fumaram durante a gravidez ($p=0,036$).

Nas crianças incluídas no presente estudo, 22,4% apresentaram chiado no peito nos últimos 12 meses, 18,8% tiveram diagnóstico médico de asma e 20,8% apresentaram

pneumonia entre a alta hospitalar ao nascimento e os seis anos de idade. A Figura 1 descreve a associação entre utilização de suporte ventilatório ao nascimento e frequência dos desfechos investigados aos seis anos de idade. As crianças que precisaram de CPAPn e VM ou VM unicamente apresentaram as frequências mais elevadas de pneumonia após a alta hospitalar ao nascimento, chiado no peito nos últimos doze meses e diagnóstico médico de asma (41,0%, 43,6% e 48,7%, respectivamente).

A Tabela 1 apresenta a distribuição dos desfechos pneumonia, chiado no peito e asma conforme características maternas e das crianças. As crianças de famílias mais pobres e de mães de menor educação, com cor da pele negra ou mista, múltiparas e que relataram infecção urinária durante a gravidez apresentaram maiores prevalências de pneumonia e asma. O estado civil materno esteve associado apenas com pneumonia, sendo esta doença mais prevalente nos filhos de mulheres sem marido ou companheiro. Os filhos de mães com idade inferior a 20 anos apresentaram maiores prevalências de pneumonia e chiado no peito. Crianças de mães que fumaram durante a gravidez apresentaram com maior frequência pneumonia, chiado no peito e diagnóstico médico de asma. Não foram observadas diferenças para pneumonia, chiado no peito e asma em relação ao tipo de parto e uso ante natal de corticoides. Em relação às características das crianças, os meninos apresentaram maiores prevalências de chiado no peito e asma do que as meninas. Pneumonia e asma foram doenças mais frequentes entre aquelas crianças que nasceram pré-termo ou com baixo peso ao nascer. As crianças nascidas de gravidezes únicas apresentaram maiores prevalências de pneumonia.

A Tabela 2 apresenta o efeito bruto e ajustado da associação entre suporte ventilatório ao nascimento e cada um dos desfechos estudados. Na análise bruta observou-se que os recém-nascidos expostos ao suporte ventilatório ao nascimento (CPAPn e VM / VM

unicamente) apresentaram, quase duas vezes mais risco para o desenvolvimento de pneumonia e chiado no peito e um risco quase três vezes maior para o diagnóstico médico de asma quando comparados àqueles que não utilizaram suporte ventilatório no período neonatal. Após ajuste para potenciais variáveis de confusão a associação entre suporte ventilatório e diagnóstico médico de asma praticamente não teve modificação com respeito ao modelo bruto e as associações entre suporte ventilatório e pneumonia e chiado deixaram de ser significativas.

Discussão

O presente estudo foi realizado em uma coorte de 4.231 recém-nascidos, dos quais 6% hospitalizaram em UTI neonatal ao nascimento e destes quase a metade requereu algum modo de suporte ventilatório durante a sua estadia hospitalar. O uso de suporte ventilatório (CPAPn e VM ou unicamente VM) esteve associado com diagnóstico médico de asma avaliado aos seis anos de vida, mesmo após ajuste para uma série de variáveis maternas e da criança.

A prevalência de nascimentos pré-termo tem mostrado tendências crescentes em muitos países, mesmo entre aqueles de renda alta. (30) Um relatório do ano de 2012, da Organização Mundial da Saúde (OMS), estima que mais de 10% do total dos nascimentos do mundo são prematuros. Além disso, o relatório coloca o Brasil como o décimo país do mundo com maior número absoluto de nascimentos pré-termo. (1) Essa alta prevalência de prematuridade tem importantes repercussões sociais e econômicas tanto a curto como a longo prazo. Inúmeros desafios afrontam a neonatologia, tanto no tratamento agudo das patologias que sofrem esses recém-nascidos como na prevenção de sequelas a longo prazo. Embora o ideal fosse prevenir a prematuridade a qualquer

custo, poucas medidas foram associadas com reduções significativas dos nascimentos pré-termo no nível populacional.(31)

A formação anatômica e fisiológica do pulmão no período pré-natal e pós-natal do recém-nascido, depende de uma complexa rede de fatores que regulam o desenvolvimento vascular e a diferenciação das vias aéreas.(19, 32-35) Este processo de maturação bronco-alveolar e vascular do pulmão pode ser alterado a qualquer momento, levando as complicações crônicas que começam no período neonatal (doença pulmonar crônica neonatal) ou mais adiante no ciclo vital. Alguns fatores reconhecidos no desenvolvimento destes problemas são a prematuridade, o uso de oxigênio suplementar, o uso de suporte ventilatório, a presença de infecção, o início tardio de nutrição enteral e a persistência do canal arterial. (36-38)

Os mecanismos pelos quais o uso de ventilação mecânica no período neonatal poderia causar alterações das vias respiratórias é principalmente através do barotrauma e volutrauma, atelectotrauma e biotrauma. A ventilação mecânica também induz à liberação de mediadores pró e anti-inflamatórios (IL-1, IL-6, IL-10 e TNF- α), produzindo lesão às células do epitélio e do endotélio pulmonar, o que pode levar à edema alveolar e alteração morfológica da estrutura bronco alveolar. Essas lesões produzidas num período precoce da vida podem chegar a ser irreversíveis, mesmo após a maturação pulmonar e o remodelamento das vias aéreas em etapas posteriores da vida.(35, 39, 40)

Estudos prévios observaram uma associação entre uso de suporte ventilatório no período neonatal e consequências respiratórias em médio e longo prazo. Kotecha e colaboradores estudaram 13.961 recém-nascidos pertencentes à coorte de nascimentos de ALSPAC (*Avon Longitudinal Study of Parents and Children*) da Inglaterra. Os

autores relataram que o uso de ventilação mecânica esteve associado com alteração no índice da função pulmonar na idade de 8-9 anos. (23) Vrijlandt e colaboradores estudaram na Holanda 690 crianças que nasceram prematuras no ano de 1983 e avaliaram elas posteriormente no ano de 2002. Observaram que aquelas crianças que nasceram com idade gestacional inferior a 32 semanas e/ou peso inferior a 1.500 gramas, que usaram suporte ventilatório por tempo superior a 28 dias, apresentavam cinco vezes mais dispneia na idade de 19 anos do que as crianças que usaram suporte ventilatório por um tempo inferior a 28 dias (OR= 5.2; IC 95% 1.2–23.3).(16) Konefal e colaboradores, num estudo prospectivo de 50 recém-nascidos que usaram CPAPn no período neonatal, observaram uma maior incidência de laringite nos primeiros seis anos e uma maior incidência de bronquite e pneumonia nos primeiros dois anos de vida, porém sem alteração da função pulmonar, quando comparados aos recém-nascidos que não usaram CPAPn.(22) No presente estudo, o uso exclusivo de CPAPn no período neonatal não esteve associado com um maior risco de pneumonia, chiado ou diagnóstico de asma, nem na análise bruta nem na análise ajustada. Grischkan e colaboradores numa coorte de nascimentos de EEUU deste com 241 recém-nascidos prematuros observaram que aqueles recém-nascidos que foram expostos à ventilação mecânica no período neonatal apresentaram um maior risco de asma entre os oito e onze anos (OR11,7; IC 95% 4,3-32,2) quando comparados com aqueles que não requereram esse tipo de suporte ventilatório.(41) Na mesma linha que o estudo de Grischkan, o estudo realizado nas crianças pertencentes a coorte de nascimentos de 2004 de Pelotas, evidenciou maior risco de asma entre os indivíduos que requereram ventilação mecânica no período neonatal. Não entanto, os riscos observados no presente estudo não foram tão elevados. Isto poderia ser explicado pelo fato de que o estudo atual incluiu informação de todos os recém-nascidos sejam eles pré-termo ou não, apresentando medidas de associação em

forma mais conservadoras que aquelas relatadas nos estudos que incluíram unicamente crianças de alto risco.

As principais vantagens do presente estudo são ser um estudo longitudinal de base populacional com uma alta taxa de seguimento e com informações coletadas de forma prospectiva, minimizando o viés de memória e permitindo identificar a temporalidade das associações, ainda pouco estudadas em países de renda média ou baixa. Dentre as limitações do estudo, a principal está relacionada à falta de informação sobre a fração respiratória de oxigênio assim como a falta de dados sobre a duração e os parâmetros de suporte respiratório administrados às crianças. Na presença dessas informações seria possível estudar relações dose-resposta e fortalecer o mecanismo causal das associações encontradas. Outra limitação é a presença de aproximadamente um 14% de perdas ao longo dos seis anos da pesquisa. As crianças perdidas diferiam em algumas características em relação às crianças com informações disponíveis dos desfechos do estudo. O fato de que as crianças de menor idade gestacional e com menor peso ao nascer estiveram mais representadas entre as perdas, sugere que as consequências à médio prazo do suporte ventilatório no período neonatal poderiam ser ainda maiores que as achadas, caso todos os indivíduos houvessem sido acompanhados.

Os resultados do presente estudo alertam para as complicações respiratórias a médio prazo do suporte ventilatório realizado no período neonatal. A hiper-reatividade brônquica/asma é uma enfermidade crônica que dependendo da sua gravidade pode ocasionar importantes restrições na vida dos indivíduos afetados, com custos importantes para a família e a sociedade.(42, 43) O aumento da prematuridade no Brasil, que leva a uma maior necessidade de atendimento especializado, aponta para a necessidade de serviços de assistência ao recém-nascidos adequados e a implementação

de protocolos de atendimento neonatal que minimizem os riscos de complicações e sequelas dos tratamentos em longo prazo.

Colaboradores:

F. S. Chiuchetta e A. Matijasevich conceberam o estudo. F. S. Chiuchetta, A. Matijasevich e T. Munhoz foram responsáveis pela análise de dados e redação da primeira versão do manuscrito. Todos os autores contribuíram na interpretação dos achados, na redação do manuscrito e aprovaram a versão final do artigo.

Agradecimentos

Somos extremamente gratos às famílias dos participantes do estudo de Coorte de Nascimento de Pelotas do ano de 2004, e a toda a equipe de pesquisa, incluindo os entrevistadores, pessoal administrativo, técnicos de laboratório e voluntários. O acompanhamento dos seis anos da Coorte de Pelotas de 2004 foi apoiada pela Wellcome Trust, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Rio Grande do Sul (FAPERGS). Fases prévias do estudo foram apoiadas pelo Programa Nacional de Núcleos de Excelência (PRONEX/CNPq), pelo Ministério da Saúde do Brasil, pela Organização Mundial da Saúde e pela Pastoral da Criança. Agradecemos ao Hospital Escola da Universidade Federal de Pelotas e ao Hospital Universitário São Francisco de Paula da Universidade Católica de Pelotas pelo acesso facilitado às informações das hospitalizações das crianças. O presente estudo faz parte da dissertação de Mestrado em Saúde Pública Baseada em Evidências da Universidade Federal de Pelotas.

Referências

1. World Health Organization & UNICEF. Countdown to 2015 Maternal, newborn & Child Survival. Building a future for women and children: The 2012 Report. Washington, D.C.,2012.
2. Victora CG, Aquino EM, do Carmo Leal M, Monteiro CA, Barros FC, Szwarcwald CL. Maternal and child health in Brazil: progress and challenges. *Lancet*. 2011 May 28;377(9780):1863-76.
3. Secretaria de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde. Capítulo 6: Mortalidade infantil no Brasil: tendências, componentes e causas de morte no período de 2000 a 2010. In: Ministério da Saúde, editor. Saúde Brasil 2011: uma análise da situação de saúde e a vigilância da saúde da mulher. Brasília, 2012.
4. Cartlidge PH, Stewart JH. Survival of very low birthweight and very preterm infants in a geographically defined population. *Acta Paediatr*. 1997 Jan;86(1):105-10.
5. Draper ES, Manktelow B, Field DJ, James D. Prediction of survival for preterm births by weight and gestational age: retrospective population based study. *BMJ*. 1999 Oct 23;319(7217):1093-7.
6. Moster D, Lie RT, Markestad T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med*. 2008 Jul 17;359(3):262-73.

7. Field DJ, Dorling JS, Manktelow BN, Draper ES. Survival of extremely premature babies in a geographically defined population: prospective cohort study of 1994-9 compared with 2000-5. *Bmj*. 2008 May 31;336(7655):1221-3.
8. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2001 Jan;107(1):E1.
9. Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais. Relatório Anual <http://www.redeneonatal.fiocruz.br/2013> [Abril 2013].
10. Saigal S. Follow-up of very low birthweight babies to adolescence. *Semin Neonatol*. 2000 May;5(2):107-18.
11. Saigal S, den Ouden L, Wolke D, Hoult L, Paneth N, Streiner DL, et al. School-age outcomes in children who were extremely low birth weight from four international population-based cohorts. *Pediatrics*. 2003 Oct;112(4):943-50.
12. Hack M, Flannery DJ, Schluchter M, Cartar L, Borawski E, Klein N. Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 2002 Jan 17;346(3):149-57.
13. Rebello CM, Mascaretti RS. A Nova Displasia Broncopulmonar. <http://www.artmedpanamericana.com.br/file.php/1/biblioteca/SEMCAD/PRORN/ciclo%201/rnc1m2-03.pdf>: SEMCAD - PRORN; 2003.
14. Laughon M, Bose C, Allred EN, O'Shea TM, Ehrenkranz RA, Van Marter LJ, et al. Antecedents of chronic lung disease following three patterns of early respiratory disease in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011 Mar;96(2):F114-20.

15. de Mello RR, Dutra MV, Lopes JM. [Respiratory morbidity in the first year of life of preterm infants discharged from a neonatal intensive care unit]. *J Pediatr (Rio J)*. 2004 Nov-Dec;80(6):503-10.
16. Vrijlandt EJ, Gerritsen J, Boezen HM, Duiverman EJ. Gender differences in respiratory symptoms in 19-year-old adults born preterm. *Respir Res*. 2005;6:117.
17. 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 Apr;156(4):542-9 e2.
18. Stevens TP, Dylag A, Panthagani I, Pryhuber G, Halterman J. Effect of cumulative oxygen exposure on respiratory symptoms during infancy among VLBW infants without bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 2010 Apr;45(4):371-9.
19. Friedrich L, Corso AL, Jones MH. [Pulmonary prognosis in preterm infants]. *J Pediatr (Rio J)*. 2005 Mar;81(1 Suppl):S79-88.
20. Chalfun G, Mello RR, Dutra MV, Andreozzi VL, Silva KS. [Risk factors for respiratory morbidity at 12 to 36 months in very low birth weight premature infants previously admitted to a public neonatal intensive care unit]. *Cad Saude Publica*. 2009 Jun;25(6):1399-408.
21. Greenough A, Giffin FJ, Yuksel B. Respiratory morbidity in preschool children born prematurely. Relationship to adverse neonatal events. *Acta Paediatr*. 1996 Jul;85(7):772-7.
22. Konefal H, Czeszynska Maria B, Sardesai S, Durand M, Miazgowski T. Pulmonary function in school-aged children with mild to moderate infant respiratory

distress syndrome requiring nasal continuous positive airway pressure. *Ginekol Pol.* 2010 Oct;81(10):768-73.

23. Kotecha SJ, Watkins WJ, Paranjothy S, Dunstan FD, Henderson AJ, Kotecha S. Effect of late preterm birth on longitudinal lung spirometry in school age children and adolescents. *Thorax.* 2012 Jan;67(1):54-61.

24. von Mutius E, Nicolai T, Martinez FD. Prematurity as a risk factor for asthma in preadolescent children. *J Pediatr.* 1993 Aug;123(2):223-9.

25. Kotecha S, Kotecha SJ. Long term respiratory outcomes of perinatal lung disease. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012 Apr;17(2):65-6.

26. Santos IS, Barros AJ, Matijasevich A, Domingues MR, Barros FC, Victora CG. Cohort profile: the 2004 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Int J Epidemiol.* 2011 Dec;40(6):1461-8.

27. Barros AJ, da Silva dos Santos I, Victora CG, Albernaz EP, Domingues MR, Timm IK, et al. [The 2004 Pelotas birth cohort: methods and description]. *Rev Saúde Pública.* 2006 Jun;40(3):402-13.

28. ISSAC Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet.* 1998 Apr 25;351(9111):1225-32.

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

30. Lawn JE, Gravett MG, Nunes TM, Rubens CE, Stanton C. Global report on preterm birth and stillbirth (1 of 7): definitions, description of the burden and opportunities to improve data. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2010;10 Suppl 1:S1.
31. Barros FC, Bhutta ZA, Batra M, Hansen TN, Victora CG, Rubens CE. Global report on preterm birth and stillbirth (3 of 7): evidence for effectiveness of interventions. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2010;10 Suppl 1:S3.
32. Askin DF, Diehl-Jones W. Pathogenesis and prevention of chronic lung disease in the neonate. *Critical care nursing clinics of North America*. 2009 Mar;21(1):11-25.
33. Inselman LS, Mellins RB. Growth and development of the lung. *J Pediatr*. 1981 Jan;98(1):1-15.
34. Sadeck LdSR. Bases Fisiopatológicas das Insuficiências Respiratórias. PRORN - Programa de Atualização em Neonatologia -(Ciclo 1, Módulo 2) SBP2003.
35. Turner BS, Bradshaw W, Brandon D. Neonatal lung remodeling: structural, inflammatory, and ventilator-induced injury. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2005 Oct-Dec;19(4):362-76; quiz 77-8.
36. Silva Filho LVF. Doença pulmonar crônica neonatal. *J Pediatr*. 1998;74:265-74.
37. Clark RH, Gerstmann DR, Jobe AH, Moffitt ST, Slutsky AS, Yoder BA. Lung injury in neonates: causes, strategies for prevention, and long-term consequences. *J Pediatr*. 2001 Oct;139(4):478-86.
38. Carvalho CG, Silveira RC, Procianoy RS. Lesão pulmonar induzida pela ventilação em recém-nascidos prematuros. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2013;25(4):319-26.

39. Attar MA, Donn SM. Mechanisms of ventilator-induced lung injury in premature infants. *Semin Neonatol.* 2002 Oct;7(5):353-60.
40. Nardelli LM, Garcia C, Pássaro CP, Rocco PR. Entendendo os mecanismos determinantes da lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2007;19(4):469-74.
41. Grischkan J, Storfer-Isser A, Rosen CL, Larkin EK, Kirchner HL, South A, et al. Variation in childhood asthma among former preterm infants. *The Journal of pediatrics.* 2004;144(3):321-6.
42. Barnes PJ, Jonsson B, Klim JB. The costs of asthma. *Eur Respir J.* 1996 Apr;9(4):636-42.
43. Fletcher JM, Green JC, Neidell MJ. Long term effects of childhood asthma on adult health. *J Health Econ.* 2010 May;29(3):377-87.

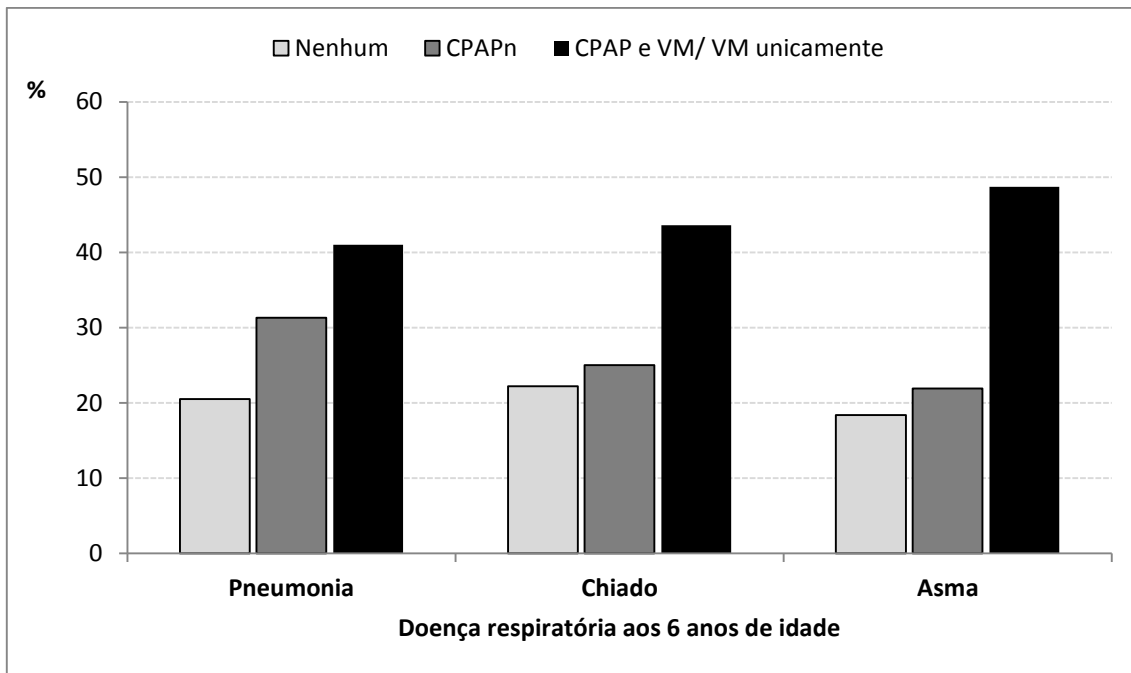


Figura 1 – Associação entre tipo de suporte ventilatório ao nascimento (nenhum suporte, CPAP nasal e CPAP nasal e VM ou VM unicamente) e doenças respiratórias aos 6 anos de idade. Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2004

Nota: CPAPn = pressão contínua positiva nasal; VM=ventilação mecânica

Tabela 1. Frequência dos desfechos estudados conforme características maternas e das crianças, Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2004 (n=3624)

Variáveis	Pneumonia n (%)	Chiado n (%)	Asma n (%)
<i>Variáveis maternas</i>			
Renda familiar	<i>p<0,001</i>	<i>p=0,065</i>	<i>p<0,001</i>
≤1,0	173 (23,7)	186 (25,5)	176 (24,1)
1,1 – 3,0	384 (22,9)	382 (22,8)	326 (19,5)
3,1 – 6,0	126 (15,2)	162 (19,6)	125 (15,1)
6,1 – 10,0	30 (14,5)	41 (19,8)	31 (15,0)
>10	36 (20,5)	38 (21,6)	19 (10,8)
Escolaridade materna	<i>p=0,003</i>	<i>p=0,053</i>	<i>p<0,001</i>
0 a 4	138 (25,5)	130 (24,0)	141 (26,1)
5 a 8	322 (21,5)	358 (24,0)	304 (20,3)
9 a 11	230 (19,3)	238 (20,0)	177 (14,9)
12 ou mais	58 (16,1)	74 (20,5)	51 (14,1)
Cor da pele materna	<i>p=0,001</i>	<i>p=0,209</i>	<i>p=0,003</i>
Branca	518 (19,4)	583 (21,9)	470 (17,6)
Negra/mista	234 (24,4)	229 (23,9)	211 (22,0)
Estado civil	<i>p=0,021</i>	<i>p=0,100</i>	<i>p=0,434</i>
Sem marido ou companheiro	139 (23,3)	143 (25,0)	114 (20,0)
Com marido ou companheiro	613 (20,1)	669 (21,9)	567 (18,6)
Idade materna	<i>p=0,026</i>	<i>p<0,001</i>	<i>p=0,152</i>
<20	153 (22,4)	184 (26,9)	136 (19,9)
20 a 34	518 (21,2)	545 (22,3)	467 (19,1)
35 ou mais	81 (16,3)	81 (16,3)	78 (15,7)
	<i>p=0,006</i>	<i>p=0,489</i>	<i>p=0,006</i>

Paridade			
0	277 (19,2)	331 (23,0)	242 (16,8)
1	186 (19,3)	203 (21,0)	176 (18,2)
2 ou mais	289 (23,8)	277 (22,8)	262 (21,6)
Infecção urinária na gravidez	<i>p=0,001</i>	<i>p=0,321</i>	<i>p=0,010</i>
Não	436 (19,2)	497 (21,8)	396 (17,4)
Sim	316 (23,6)	311 (23,3)	279 (20,9)
Fumo na gravidez	<i>p=0,034</i>	<i>p<0,001</i>	<i>p<0,001</i>
Não	527 (19,9)	554 (20,9)	442 (16,7)
Sim	225 (23,1)	258 (26,5)	239 (24,5)
Trimestre da primeira consulta pré-natal	<i>p=0,113</i>	<i>p=0,112</i>	<i>p=0,036</i>
1	528 (20,0)	576 (21,8)	468 (17,8)
2	195 (23,0)	208 (24,5)	184 (21,7)
3	15 (16,7)	15 (16,7)	18 (20,0)
Uso de corticoide antes do parto	<i>p=0,068</i>	<i>p=0,256</i>	<i>p=0,260</i>
Não	727 (20,5)	790 (22,3)	660 (18,6)
Sim	15 (31,3)	14 (29,2)	12 (25,0)
Tipo de parto	<i>p=0,659</i>	<i>p=0,261</i>	<i>p=0,121</i>
Vaginal	403 (20,5)	455 (23,1)	388 (19,7)
Cesariana	349 (21,1)	357 (21,6)	293 (17,7)
<i>Variáveis das crianças</i>			
Sexo	<i>p=0,281</i>	<i>p=0,049</i>	<i>p=0,018</i>
Masculino	378 (20,1)	447 (23,7)	382 (20,3)
Feminino	374 (21,5)	365 (21,0)	299 (17,2)
	<i>p=0,005</i>	<i>p=0,362</i>	<i>p=0,005</i>

Idade gestacional			
<34	41 (26,3)	42 (26,9)	43 (27,6)
34-36	89 (26,2)	78 (22,9)	73 (21,5)
37 ou mais	620 (19,9)	691 (22,1)	564 (18,1)
Baixo peso ao nascer	<i>p=0,011</i>	<i>p=0,112</i>	<i>p=0,001</i>
Não	667 (20,2)	728 (22,1)	598 (18,1)
Sim	85 (26,2)	84 (25,9)	83 (25,6)
Gravidez única	<i>p=0,004</i>	<i>p=0,129</i>	<i>p=0,932</i>
Não	727 (20,5)	801 (22,6)	667 (18,8)
Sim	25 (34,3)	11 (15,1)	14 (19,2)
Apgar <7 aos 5 minutos	<i>p=0,606</i>	<i>p=0,619</i>	<i>p=0,365</i>
Não	731 (20,6)	791 (22,3)	664 (18,7)
Sim	14 (23,3)	15 (25,0)	14 (23,3)
Hospitalização UTI neonatal	<i>p=0,039</i>	<i>p=0,131</i>	<i>p=0,019</i>
Não	757 (19,1)	760 (22,1)	630 (18,3)
Sim	62 (24,4)	50 (26,9)	47 (25,1)

UTI = unidade de cuidados intensivos ; CPAPn = pressão contínua positiva nasal; VM=ventilação mecânica; * Teste de χ^2

Tabela 2. Efeitos brutos e ajustados da associação entre suporte ventilatório ao nascimento e cada um dos desfechos estudados, Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2004, RS.

Modelos	Modalidade de suporte ventilatório (referência = nunca usou suporte ventilatório)	Pneumonia entre o nascimento e os 6 anos de vida		Chiado no peito nos últimos 12 meses		Diagnóstico médico de asma em algum momento da vida	
		RP (IC 95%)	p	RP (IC 95%)	p	RP (IC 95%)	p
Análise bruta	CPAPn unicamente	1,52 (0,82; 2,85)	0,002	1,13 (0,56; 2,26)	0,001	1,19 (0,56; 2,50)	0,003
	CPAPn e VM/VM unicamente	2,01 (1,22; 3,29)		1,97 (1,22; 3,18)		2,64 (1,68; 4,17)	
Análise ajustada	CPAPn unicamente	1,21 (0,57; 2,57)	0,461 [#]	1,05 (0,50; 2,22)	0,078 [*]	0,97 (0,44; 2,17)	0,017 [‡]
	CPAPn e VM/VM unicamente	1,64 (0,74; 3,65)		1,87 (1,14; 3,07)		2,24 (1,27; 3,99)	

UTI = unidade de cuidados intensivos; CPAPn = pressão contínua positiva nasal; VM=ventilação mecânica;

Valor p = Teste de Wald

[#] Ajuste para infecção urinária, uso de corticoide, idade gestacional, baixo peso ao nascer, gravidez única ou não

^{*} Ajuste para baixo peso ao nascer, gravidez única ou não, hospitalização em UTI neonatal

[‡] Ajuste para infecção urinária, tipo de parto, idade gestacional, baixo peso ao nascer, hospitalização em UTI neonatal

NOTA À IMPRENSA

Complicações respiratórias do suporte ventilatório no período neonatal

Os nascimentos de crianças prematuras vêm aumentando em todo o mundo. Um relatório do ano de 2012 da Organização Mundial da Saúde coloca o Brasil como o décimo país do mundo com maior número absoluto de nascimentos pré-termo. Além da sua contribuição à mortalidade, a prematuridade é responsável pela elevada morbidade dos sobreviventes, tanto pela presença de complicações agudas, como em longo prazo, com importantes sequelas no desenvolvimento físico e intelectual.^{85-87 93-95 (85-87)} Do ponto de vista respiratório, os recém-nascidos prematuros devido à sua imaturidade pulmonar apresentam com frequência síndrome de desconforto respiratório, apneias e infecções, requerendo a utilização prolongada de uso do oxigênio e ou suporte ventilatório, tratamento que pode ocasionar complicações a longo prazo.

Como parte de uma dissertação de mestrado do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas foi desenvolvida uma pesquisa com o objetivo de avaliar a associação entre o uso de suporte ventilatório ao nascimento e doenças respiratórias aos seis anos nas crianças pertencentes à Coorte de Nascimentos de Pelotas do ano de 2004. O estudo foi realizado pelo mestrando Flávio Sérgio Chiuchetta, sob a orientação da Professora Alicia Matijasevich e com coorientação do Professor Tiago Munhoz.

Foram analisadas 3.624 crianças pertencentes à coorte, sendo que 6% hospitalizaram em Unidade de Tratamento Intensivo neonatal ao nascimento e destes quase a metade requereu algum modo de suporte ventilatório. O uso de suporte ventilatório ao nascer (uma combinação de pressão positiva contínua da via aérea por via nasal e ventilação mecânica ou

unicamente ventilação mecânica) esteve associado com chiado no peito e diagnóstico médico de asma. Aquelas crianças que requereram suporte ventilatório ao nascer apresentaram quase três vezes maior risco de apresentar chiado e diagnóstico médico de asma aos seis anos comparadas com aquelas crianças que não requereram suporte ventilatório ao nascimento.

Os resultados alertam para as complicações respiratórias na infância naquelas crianças que fizeram uso de suporte ventilatório no período neonatal, assim como para a necessidade de que essas crianças recebam uma maior atenção para doenças respiratórias e um acompanhamento médico de forma regular nos primeiros anos de vida.