

**Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”**

**Faculdade de Medicina de Botucatu**

**Doenças respiratórias neonatais em prematuros de mães  
hipertensas e normotensas**

**Thaís Giorgeto Pereira Lucheta**

**Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Adjunta Lígia Maria Suppo Souza Rugolo**

**Botucatu - SP**

**2011**

**Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”**

**Faculdade de Medicina de Botucatu**

**Doenças respiratórias neonatais em prematuros de mães  
hipertensas e normotensas**

**Thaís Giorgeto Pereira Lucheta**

**Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Adjunta Lígia Maria Suppo Souza Rugolo**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP, para obtenção do título de Mestre em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia.

**Botucatu - SP**

**2011**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO DE AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: *ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE*

Lucheta, Thaís Giorgeto Pereira.

Doenças respiratórias neonatais em prematuros de mães hipertensas e normotensas / Thaís Giorgeto Pereira Lucheta - Botucatu, 2011

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu, 2011

Orientador: Ligia Maria Suppo de Souza Rugolo

Capes: 40101150

1. Recém-nascido - Doenças.
2. Doenças respiratórias infantis.
3. Hipertensão na gravidez.

Palavras-chave: Doenças respiratórias; Hipertensão induzida pela gravidez; Pré-eclâmpsia; Recém-nascido prematuro; Síndrome do desconforto respiratório.

*“Imagine uma viagem em um carro chamado VIDA, em uma estrada chamada SONHO, com amores que se chamam FAMÍLIA, com um amigo que se chama DEUS. Então vire a esquina que se chama ESPERANÇA e quando chegar ao lugar chamado SUCESSO agradeça ao motorista chamado JESUS! Quando chegar à casa chamada PROSPERIDADE não se acanhe com os hóspedes cujos nomes são: ANDEI, LUTEI E VENCI”*

*(Autor Desconhecido)*

*Dedicatória*

*Aos meus pais Maria e Isac que me ensinaram tudo desde o início: amar, respeitar, sonhar e acreditar que seria possível. Obrigada por confiar e me dar oportunidade de estudar. Agradeço também, em especial, este último ano pelo apoio no cuidado de meu filho para que este sonho pudesse se concretizar. Amo vocês.*

*Ao meu esposo Paulo, amor da minha vida, amigo e companheiro. Obrigado por me ensinar a não ter medo e confiar.*

*Ao meu filho Arthur, luz nas nossas vidas, benção de Deus, outro sonho realizado no mesmo período. Te amo filho!*

*Ao meu querido amigo e irmão Tales, manso e humilde de coração. Te amo!*

# *Agradecimientos*

*À Deus, pela vida e pela família em que nasci.*

*À Dr<sup>a</sup> Lúgia Maria Suppo de Souza Rugolo, pessoa amável e competente. Obrigada pelo tempo dispendido, pela sabedoria compartilhada e pela realização de um sonho.*

*À querida Dr<sup>a</sup> Leticia Claudia de Oliveira Antunes, fundamental participação em todos os momentos de minha carreira, desde a graduação, aprimoramento, vida profissional, sempre acompanhando meu crescimento. Obrigada por ter me apresentado e me convidado a participar de trabalhos orientados pela Dra Lúgia abrindo portas para uma futura pós-graduação.*

*Aos pais de meu esposo pela ajuda e compreensão durante esta jornada.*

*Às gestantes e seus filhos que permitiram a realização deste trabalho.*

*À equipe da Unidade Neonatal pelo apoio e ajuda.*

*Aos funcionários da Pós-Graduação sempre prontos a nos ajudar.*

*Aos funcionários e docentes do Departamento de Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia pela acolhida e atenção.*



*Aos funcionários e docentes do Departamento de Pediatria pela atenção e colaboração.*

*Ao Grupo de Apoio à Pesquisa (GAP), em especial ao Prof. Hélio Rubens de Carvalho Nunes pela fundamental participação na análise dos dados.*

*Aos funcionários da Biblioteca.*

*A todos que de alguma forma contribuiu para a realização deste trabalho, muito obrigada.*

## Sumário

Lista de Figura

Lista de Tabelas

Resumo

Abstract

1. Introdução.....	14
2. Objetivos.....	17
3. Métodos.....	18
4. Resultados.....	22
5. Discussão.....	29
6. Conclusão.....	36
7. Referências Bibliográficas.....	37
8. Anexos.....	47

## Lista de Ilustrações

Figura 1. Distribuição percentual dos distúrbios respiratórios.....	22
---	----

## Lista de Tabelas

Tabela 1. Variáveis maternas, gestacionais e de parto nos grupos: Hipertensas e Normotensas.....	23
Tabela 2. Dados de nascimento dos prematuros de mães Hipertensas e Normotensas.....	24
Tabela 3. Doenças Respiratórias nos prematuros de mães Hipertensas e Normotensas, estratificados pela idade gestacional....	25
Tabela 4. Procedimentos assistenciais e mortalidade nos prematuros de mães hipertensas e normotensas.....	26
Tabela 5. Distribuição dos distúrbios respiratórios conforme a faixa de idade gestacional.....	27
Tabela 6. Modelo final de regressão logística para a variável resposta Síndrome do Desconforto Respiratório.....	28

## **Doenças respiratórias neonatais em prematuros de mães hipertensas e normotensas**

### **RESUMO**

**Introdução:** As síndromes hipertensivas da gestação constituem importante causa de prematuridade. Os distúrbios respiratórios representam a principal morbidade de prematuros e a literatura é controversa quanto ao prognóstico respiratório de prematuros de mães hipertensas. **Objetivo:** Investigar a incidência de doenças respiratórias em prematuros e a associação entre as síndromes hipertensivas da gestação e a síndrome do desconforto respiratório (SDR). **Método:** Estudo unicêntrico, observacional prospectivo e longitudinal, com prematuros nascidos na Maternidade do HC da FMB-UNESP entre maio de 2007 e outubro de 2008. Critérios de inclusão: ausência de diabetes materno e malformação congênita. Excluídos os óbitos < 24 horas. Os prematuros foram estratificados em 2 grupos conforme a condição materna: hipertensa ou normotensa, e avaliados até a alta ou óbito. Variáveis maternas, gestacionais, de nascimento e neonatais foram analisadas por análise uni e multivariada tendo como desfecho de interesse a presença de doenças respiratórias. **Resultados:** Foram estudados 421 prematuros, sendo 144 filhos de mães hipertensas e 277 de normotensas. A mediana da idade gestacional foi 34 semanas nos 2 grupos. A incidência de doenças respiratórias foi de 51%, sem diferença entre os grupos. SDR ocorreu em cerca de 30% e taquipnéia transitória do recém-nascido em 15% da amostra estudada. Na análise multivariada os fatores de risco para SDR foram: idade gestacional (OR= 0,5; IC95% 0,44 – 0,57); hipertensão materna (OR= 2,75; IC95% 1,41 – 5,34) e inibição do parto (OR= 2,57; IC95% 1,08 – 6,10). **Conclusão:** A morbidade respiratória foi elevada nos prematuros, mas não diferiu entre filhos de mães hipertensas e normotensas. As síndromes hipertensivas da gestação são fator de risco para SDR.

**Palavras-chave:** Recém-nascido prematuro; Doenças respiratórias; Síndrome do desconforto respiratório; Hipertensão induzida pela gravidez; Pré-eclâmpsia.

## **Neonatal respiratory diseases in preterm infants of hypertensive and normotensive mothers**

### **ABSTRACT**

**Introduction:** Hypertensive syndromes in pregnancy constitute an important cause of prematurity. Respiratory diseases are the major morbidities in preterm infants, and the literature is controversial with respect to the respiratory outcome of premature infants born to hypertensive mothers. **Objective:** To investigate the incidence of respiratory diseases in preterm infants and the association between hypertensive syndromes in pregnancy and the respiratory distress syndrome (RDS). **Method:** Single-center, observational, prospective, longitudinal study on preterm infants born at the Maternity Ward of FMB-UNESP University Hospital, from May 2007 to October 2008. Inclusion criteria: absence of maternal diabetes and congenital malformation. Deaths < 24 hours were excluded. The preterm infants were stratified into 2 groups according to maternal conditions: hypertensive or normotensive, and evaluated until hospital discharge or death. Maternal, gestational, birth and neonatal variables were analyzed by uni and multivariate analysis, and the presence of respiratory diseases was the outcome of interest. **Results:** Four hundred and twenty-one preterm infants were studied, of whom 144 were born to hypertensive mothers and 277 born to normotensive. The median for gestational age was 34 weeks in the 2 groups. The incidence of respiratory diseases was of 51%, without difference between groups. RDS occurred in approximately 30%, and transient tachypnea of the newborn in 15% of the studied sample. In multivariate analysis, the risk factors for RDS were: gestational age (OR= 0.5; CI95% 0.44 – 0.57); maternal hypertension (OR= 2.75; CI95% 1.41 – 5.34) and tocolysis (OR= 2.57; CI95% 1.08 – 6.10). **Conclusion:** Respiratory morbidity was high in the preterm infants, but it did not differ between the children of hypertensive and normotensive mothers. Hypertensive syndromes in pregnancy are a risk factor for RDS.

**Key words:** Infant, premature; Lung diseases; Respiratory distress syndrome; Hypertension, pregnancy-induced; Preeclampsia.

## 1. Introdução

As taxas de prematuridade têm sido crescentes, com cifras expressivas e preocupantes em todo o mundo (ANANTH & VINTZILEOS, 2006). Em 2010, segundo dados da OMS, a taxa mundial de nascimentos prematuros foi de 9,6%, variando de 7,5% nas regiões mais desenvolvidas até 12,5% nas menos desenvolvidas. Na América do Norte as cifras foram de 10,6%, enquanto que na América Latina 8,1% (SIMMONS et al, 2010). No Brasil esse percentual variou de 5% em 1994, a 6,6% em 2007 (DATASUS), destacando-se a ampla variabilidade regional e a possibilidade de inadequado registro dos dados (SILVEIRA et al, 2008; SILVEIRA et al, 2009).

As causas de prematuridade podem ser divididas em três grandes grupos: os nascimentos espontâneos, as indicações médicas do término da gestação e a rotura prematura de membranas (PASSINI et al, 2010).

A maioria dos nascimentos prematuros são espontâneos, atribuídos à interação entre fatores ambientais e genéticos e associados com fatores socioeconômicos (MARTIN et al, 2007; PASSINI et al, 2010). Em estudo nacional de revisão, Silveira et al (2008) apontam diversos fatores maternos de risco para prematuridade: extremos de idade, baixo peso pré-gestacional e inadequado ganho ponderal na gestação, baixa escolaridade, atividade laboral, tabagismo e inadequação do controle pré-natal.

Dentre as indicações médicas que acarretam o nascimento prematuro destacam-se a pré-eclâmpsia, o sofrimento fetal, a restrição do crescimento intrauterino, a placenta prévia e a insuficiência placentária, responsáveis por mais que 50% dos casos (ANANTH & VINTZILEOS, 2006). A infecção intrauterina, geralmente associada à rotura prematura de membranas é outro aspecto importante relacionado com o nascimento prematuro, pois causa

reação inflamatória materna e fetal, e pode desencadear as contrações uterinas e culminar no nascimento antes do termo (KLEIN & GIBBS, 2005).

A prematuridade está associada a várias complicações que resultam no aumento da morbimortalidade neonatal, e no risco de seqüelas em longo prazo, destacando-se as doenças respiratórias, como principais responsáveis pela morbidade de prematuros (WANG et al, 2004).

A incidência de doenças respiratórias é inversamente proporcional à idade gestacional (WANG et al, 2004), entretanto, mesmo os prematuros tardios, ou seja, aqueles com idade gestacional (IG) entre 34 e 36 semanas, apresentam risco aumentado para distúrbios respiratórios, conforme documentado por Escobar et al (2006) que alertam para probabilidade 9 vezes maior de necessidade de ventilação mecânica em prematuros de 35 semanas comparados aos recém-nascidos de 38-40 semanas.

Dentre os vários tipos de distúrbios respiratórios que acometem os recém-nascidos prematuros, destaca-se a Síndrome do Desconforto Respiratório (SDR), doença respiratória mais freqüente, com incidência de 1% no total dos nascidos vivos (MELANSON et al, 2006). Como a incidência de SDR é inversamente proporcional à idade gestacional, essa doença acomete cerca de 10% dos prematuros com 34 semanas de gestação versus 0,3% dos recém-nascidos com 38 semanas (HIBBARD et al, 2010) e atinge mais que 90% dos prematuros extremos, com idade gestacional  $\leq 28$  semanas (STOLL et al, 2010). Em recente estudo multicêntrico nacional envolvendo prematuros de muito baixo peso a incidência variou de 42 a 77% (ALMEIDA et al, 2008).

A SDR é a doença respiratória mais importante em prematuros, não somente por sua elevada incidência, mas também por ser uma das principais causas de óbito em recém-nascidos com insuficiência respiratória (QIAN et al, 2008) e em prematuros de muito baixo peso (PRIGENZI et al, 2008). Além disso, apresenta elevada morbidade associada, tendo



como principal complicação a displasia broncopulmonar, uma pneumopatia crônica que compromete o prognóstico de prematuros no curto e longo prazo (CHESS et al, 2006; BHANDARI & BHANDARI, 2009).

Outra doença respiratória freqüente, principalmente em prematuros tardios é a taquipnéia transitória do recém-nascido (TTRN), que acomete 6,4% dos prematuros com 34 semanas versus 0,4% dos recém-nascidos com 38 semanas (HIBBARD et al, 2010) e apresenta alguns fatores de risco semelhantes aos da SDR, como: baixa idade gestacional, baixo peso, parto cesáreo e sexo masculino (DANI et al, 1999).

O risco de desenvolvimento de sintomas respiratórios não está relacionado somente com a idade gestacional, mas também com outros fatores gestacionais, como a presença de doenças maternas, rotura prematura de membranas e o tipo de parto. Heinzmann et al (2009) detectaram incidência de 4,3% de distúrbios respiratórios em RN  $\geq$  35 semanas, com cifras de 2,6% nos nascidos de parto vaginal, 7,4% nos nascimentos por cesárea sem trabalho de parto e 6% nos casos de cesárea após início de trabalho de parto, mostrando significativa associação entre cesariana e sintomas respiratórios.

A influência das doenças maternas na morbidade respiratória neonatal tem sido bastante investigada, mas os resultados não são conclusivos. Dani et al (1999) mostraram que a hipertensão arterial, o diabetes e a rotura prematura de membranas podem ser fatores independentes de risco para SDR.

As síndromes hipertensivas da gestação representam a complicação médica mais freqüente e principal causa de morbidade e mortalidade materna, fetal e neonatal. A incidência varia entre 5-10% de todas as gestações, sendo a pré-eclampsia a manifestação mais importante da doença e responsável pela metade dos casos (BARTON et al, 2001; ROBERTS et al, 2005; VILLAR et al, 2006; DULEY, 2009). Em gestações complicadas pela pré-eclampsia o risco de prematuridade, restrição do crescimento intrauterino, necessidade de

assistência ventilatória neonatal e de internação em Unidades de cuidados intensivos são maiores do que em gestações normotensas (CUNNINGHAM et al, 2001).

Quanto ao efeito da pré-eclampsia na maturação pulmonar fetal, os estudos iniciais mostraram evidência de maturação pulmonar acelerada e taxas reduzidas de SDR (YOON et al, 1980), entretanto estudos posteriores não confirmaram esses achados (SCHIFF et al, 1993; CARVALHO et al, 1997; SILVEIRA et al, 2007), sendo evidenciado incidência elevada de SDR em recém-nascidos de mulheres com pré-eclâmpsia (GRAY et al, 1998; CHANG et al, 2004; JELIN et al, 2010).

### ***Justificativa***

Considerando as altas taxas de prematuridade e a elevada frequência das síndromes hipertensivas gestacionais, bem como a falta de consenso na literatura quanto ao possível efeito maléfico ou benéfico da hipertensão materna no desenvolvimento pulmonar fetal, foi proposta a realização desse estudo para responder a seguinte questão:

- Qual o papel das síndromes hipertensivas da gestação na morbidade respiratória de prematuros?

***Hipótese do estudo:*** As síndromes hipertensivas da gestação aumentam o risco de síndrome do desconforto respiratório.

## **2. Objetivo**

Investigar a incidência de doenças respiratórias em prematuros e a associação entre as síndromes hipertensivas da gestação e a síndrome do desconforto respiratório do prematuro. Especificamente, caracterizar as doenças respiratórias neonatais em prematuros de mães hipertensas comparados aos de mães normotensas e determinar se as síndromes hipertensivas da gestação constituem fator de risco para síndrome do desconforto respiratório.

### 3. Método

#### **Delineamento do estudo e tamanho amostral**

Estudo unicêntrico, observacional prospectivo e longitudinal, envolvendo Recém-Nascidos (RN) prematuros, nascidos na Maternidade do HC da FMB-UNESP, no período de maio de 2007 a outubro de 2008.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP (ANEXO I - Of. CEP: 106/2007).

A amostra foi calculada com base em dados epidemiológicos (RUBALTELLI et al, 1998a) que mostram incidência de 30% de distúrbios respiratórios em prematuros tardios bem como na estatística do Serviço que mostra ser 2/3 da população de prematuros constituída de prematuros tardios, e 1/3 de prematuros de muito baixo peso, nos quais a incidência de distúrbios respiratórios é superior a 90%. Assim, foi prevista incidência em torno de 40-50% de distúrbios respiratórios nos prematuros a serem estudados com diferença de 10% entre os filhos de mães hipertensas e normotensas, aceitando-se o erro  $\beta$  de 20 % e erro  $\alpha$  de 5%, o número amostral calculado foi de 408 pacientes.

#### **Seleção dos pacientes, critérios de inclusão e exclusão:**

Os dados maternos e dos recém-nascidos foram coletados (ANEXOS II e III) dos respectivos prontuários por um acadêmico de Medicina (Bolsista de Iniciação Científica) e pela pesquisadora principal (Mestranda). O acadêmico realizou visitas diárias na maternidade do Hospital das Clínicas da FMB – UNESP para identificar as puérperas que tiveram parto prematuro, as quais foram esclarecidas quanto aos objetivos da pesquisa, convidadas a participar e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO IV).

Os prematuros cujas mães concordaram em participar do estudo foram identificados por meio de visitas diárias da pesquisadora principal na Unidade Neonatal, sendo incluídos no

estudo aqueles que preencheram os seguintes critérios de inclusão: nascidos na Maternidade do Hospital com idade gestacional menor que 37 semanas; mãe sem diabetes gestacional ou prévio; recém-nascido sem má-formação congênita múltipla ou síndrome genética. Foram excluídos os casos de óbito antes de 24 horas de vida, inviabilizando a confirmação do diagnóstico de doença respiratória. Todos os recém-nascidos foram acompanhados até a alta ou óbito.

### **Variáveis Independentes:**

**Maternas:** Paridade, tabagismo na gestação, intercorrências gestacionais, inibição do trabalho de parto, uso de corticóide antenatal independente do número de doses, sofrimento fetal, via de nascimento, presença e tipo de hipertensão arterial.

De acordo com o National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy (NHBPEP, 2000) a hipertensão foi definida pela pressão arterial de 140 x 90mmHg ou mais, em duas aferições com intervalo mínimo de 4 horas e foram considerados 4 tipos:

- Hipertensão arterial crônica (HAC): história de hipertensão arterial prévia à gestação ou presença de hipertensão arterial antes da 20<sup>a</sup> semana de gestação.
- Hipertensão Gestacional (HG): manifestação de hipertensão arterial após a 20<sup>a</sup> semana da gestação, sem proteinúria.
- Pré-eclâmpsia (PE): desenvolvimento de hipertensão arterial após a 20<sup>a</sup> semana da gestação, associada à proteinúria (300mg ou mais de proteína em urina de 24 horas), em gestante previamente normotensa.
- HAC sobreposta pela PE: desenvolvimento de sinais e/ou sintomas de pré-eclâmpsia em mulheres hipertensas crônicas.

**Neonatais:** Gênero; idade gestacional (definida pela melhor estimativa, na seguinte sequência: data precisa da última menstruação, ultrassonografia obstétrica antes de 20 semanas gestacionais, método de New-Ballard, conforme proposto por BALLARD et al, 1991); peso ao nascer; adequação do peso para a idade gestacional (considerado adequado para a idade gestacional o recém-nascido com peso entre os percentís 10 e 90, e pequeno quando abaixo do percentil 10, conforme critério de ALEXANDER et al, 1996); reanimação em sala de parto (necessidade de ventilação com pressão positiva); Apgar no primeiro e quinto minutos de vida; Boletim de Silverman Andersen; internação em UTI neonatal; tipo de assistência respiratória; alta ou óbito.

**Variáveis dependentes:** O desfecho de interesse foi a presença de doenças respiratórias, com foco na SDR.

Conforme o diagnóstico final, efetuado pela equipe médica da Unidade na alta ou óbito do paciente, foram considerados os seguintes distúrbios respiratórios:

- Síndrome do Desconforto Respiratório (SDR): definição clínica e radiológica, compreendendo desconforto respiratório progressivo, com necessidade crescente de oxigênio nas primeiras horas de vida, associado à presença de infiltrado reticulogranular fino, difuso e bilateral (LYRA & DE LUCA, 2006).
- Taquipnéia Transitória do Recém-Nascido (TTRN). Caracterizada pela frequência respiratória elevada (> 60 ciclos por minuto), com discreto desconforto respiratório, manifestando-se logo após o nascimento e evoluindo com regressão dos sintomas nos primeiros 3 a 5 dias de vida, com padrão radiológico de hiperinsuflação e congestão perihilar pulmonar (LYRA & DE LUCA, 2006).
- Distúrbio Respiratório Leve (DRL): Desconforto respiratório logo após o nascimento, pouco intenso, com completa resolução em 6-12 horas (TRINDADE & BENTLIN, 1999).

- Pneumonia: Evidência clínica e laboratorial de infecção associada a alterações radiológicas não homogêneas e persistentes no parênquima pulmonar (CALIL, 2002). Classificada em precoce (manifestação nas 1<sup>as</sup> 72 horas de vida) e tardia (após 72 horas).
- Apnéia da Prematuridade: Definida como pausa respiratória de 20 segundos ou de menor duração mas acompanhada de cianose central ou bradicardia; sem qualquer causa aparente (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2003).
- Displasia Broncopulmonar (DBP): Definida pelo uso de oxigênio por 28 dias ou mais (DBP 28d) e pelo uso de oxigênio com 36 semanas de idade pós-menstrual nos prematuros menores que 32 semanas (DBP 36s) (JOBE & BANCALARI, 2001).

### **Análise Estatística**

Foi realizada a análise descritiva dos resultados, sendo as variáveis contínuas apresentadas em tabelas com cálculo de média e desvio padrão, mediana e percentis, mínimo e máximo. Média foi utilizada para variáveis com distribuição simétrica ou normal e a mediana para variáveis com distribuição assimétrica ou não normal; as variáveis categóricas foram expressas pelo número e proporção de eventos.

Na estatística inferencial empregada na comparação dos 2 grupos utilizou-se o teste do Qui-quadrado no estudo das associações entre as variáveis categóricas e o teste t de Student ou Mann-Whitney para as variáveis contínuas.

Análise multivariada, com modelos de regressão logística foi empregada para avaliar a influência dos fatores de risco no desfecho de maior interesse: Síndrome do Desconforto Respiratório. Na presença de fator de risco dicotômico (presente ou ausente) foi calculado o risco de ocorrência da doença, sob a forma de razão de chances ou Odds Ratio (OR) e seu intervalo de confiança a 95%. As análises foram realizadas com o programa SAS for Windows versão 9.1.3 e o nível de significância foi de 5% .

#### 4. Resultados

No período de maio de 2007 a outubro de 2008 nasceram vivos 478 recém-nascidos prematuros na Maternidade do HC da FMB-UNESP. Desse total, 44 não foram incluídos por serem filhos de mães diabéticas ou apresentarem malformação congênita múltipla e 12 foram excluídos por óbito antes de 24 horas de vida, sem confirmação do diagnóstico da doença respiratória.

A amostra estudada foi composta por 421 prematuros, dos quais 247 (59%) apresentaram distúrbios respiratórios, cuja distribuição encontra-se na Figura 1. Dentre os distúrbios respiratórios 32 casos foram de Distúrbio Respiratório Leve (DRL), não considerado como doença, assim, a incidência de doenças respiratórias foi de 51%.

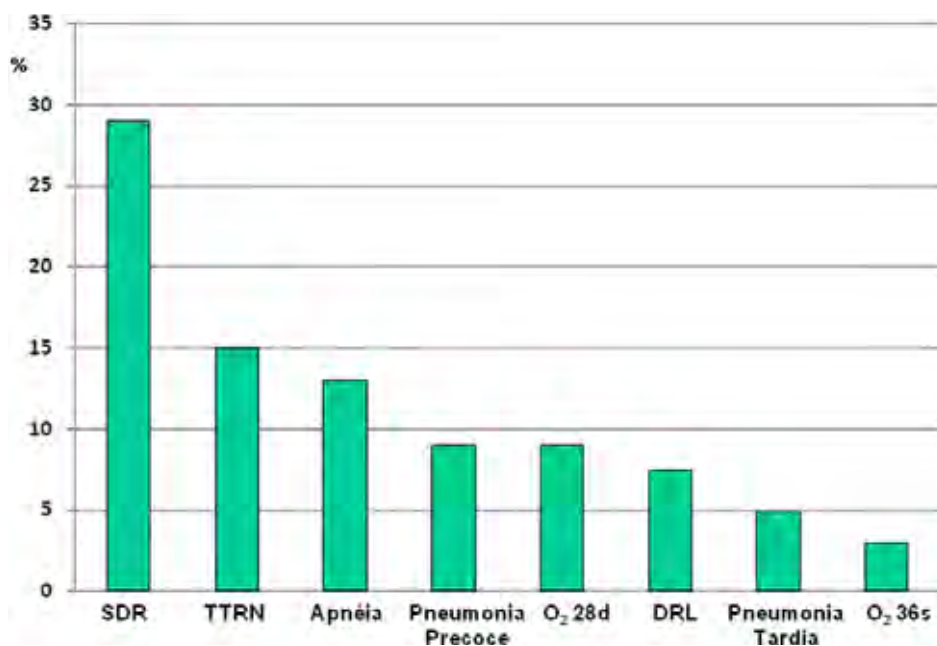


Figura 1. Distribuição percentual dos distúrbios respiratórios

Os prematuros foram distribuídos em dois grupos conforme a condição da pressão arterial materna: 144 filhos de mães hipertensas e 277 de mães normotensas. Como algumas mães tiveram gestações múltiplas, o número de mães estudadas foi menor que de recém-nascidos, sendo: 129 no grupo de hipertensas e 245 no das normotensas. Dentre as mães hipertensas 31% apresentaram hipertensão gestacional, 39% pré-eclampsia, 17% hipertensão arterial crônica e 13% hipertensão arterial crônica sobreposta pela pré-eclampsia.

Os principais dados maternos, gestacionais e de parto encontram-se na tabela 1.

Tabela 1. Variáveis maternas, gestacionais e de parto nos grupos: Hipertensas e Normotensas

<b>Variáveis</b>	<b>Grupos</b>	<b>Hipertensas</b> <b>(n=129)</b>	<b>Normotensas</b> <b>(n=245)</b>	<b>Valor de p</b>
		<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
Tabagismo		17 (13)	57 (23)	<b>0,026</b>
Primigesta		48 (37)	93 (38)	0,932
Gestação múltipla		14 (11)	34 (14)	0,487
Infecção urinária		26 (20)	60 (24,5)	0,392
Hemorragia no 3º trimestre		12 (9)	45 (18)	<b>0,028</b>
Sofrimento fetal		36 (28)	33(13)	<b>0,001</b>
Corticóide antenatal		51 (39)	96 (39)	0,919
Corticóide < 34 semanas gestação		48/66 (73)	85/142 (60)	0,100
Bolsa rota > 12 horas		9 (7)	60 (24)	<b>&lt; 0,001</b>
Inibição do parto		1 (0,8)	40 (16)	<b>&lt; 0,001</b>
Parto vaginal		22 (17)	131 (53)	<b>&lt; 0,001</b>

A tabela 2 mostra os dados de nascimento dos prematuros estudados. A idade gestacional e o peso ao nascer não diferiram e a única diferença entre os grupos foi a menor proporção de recém-nascidos do sexo feminino no grupo das hipertensas. Necessidade de ventilação com pressão positiva na sala de parto foi freqüente nos dois grupos.



Tabela 2. Dados de nascimento dos prematuros de mães Hipertensas e Normotensas

Dados de nascimento	Hipertensas (n=144)	Normotensas (n=277)	Valor de p
Idade gestacional (sem)			
Md (P25 – P75)	34 (31 – 36)	33,5 (31 – 35)	0,052
Peso nascimento (g)			
Md (P25 – P75)	1927 (1417 – 2610)	1885 (1460 – 2320)	0,242
PIG n (%)	41 (28)	55(20)	0,061
Sexo feminino n (%)	55 (38)	139 (50)	<b>0,025</b>
VPP n (%)	60 (46)	113 (39)	0,215
Apgar 5 minutos $\geq 7$ n (%)	130 (90)	242 (87)	0,469
BSA Md (P25 –P75)	3 (1 – 5)	4 (2 – 5)	0,085

Md= mediana PIG = pequeno para a idade gestacional VPP = Ventilação com pressão positiva BSA= Boletim Silverman-Andersen

A incidência de doenças respiratórias não diferiu nos 2 grupos de estudo, com 53,5% nas hipertensas e 49,5% nas normotensas ( $p=0,497$ ). Mesmo ao considerar os sub-grupos de prematuros menores que 34 semanas e prematuros tardios ( $\geq 34$  semanas) não houve diferença na incidência de doenças respiratórias, com valores de 79% e 74% ( $p=0,457$ ) nos prematuros menores que 34 semanas de mães hipertensas e normotensas respectivamente. Nos 205 prematuros tardios a incidência de doenças respiratórias foi 26%, ocorrendo em 30% no grupo das hipertensas e 22% nas normotensas ( $p=0,229$ ).

A distribuição das doenças respiratórias nos prematuros de mães hipertensas comparados aos de mães normotensas, estratificados pela idade gestacional encontra-se na Tabela 3, onde se verifica que a única diferença entre os grupos foi a maior incidência de pneumonia precoce nos filhos de mães normotensas.

Tabela 3. Doenças Respiratórias nos prematuros de mães Hipertensas e Normotensas, estratificados pela idade gestacional

Doenças Respiratórias	Grupos	Hipertensas	Normotensas	Valor de p
		<34 semanas n= 68 ≥34 semanas n= 76 n (%)	<34 semanas n= 148 ≥34 semanas n= 129 n (%)	
<b>SDR</b>				
<34 semanas		37 (54)	74 (50)	0,648
≥34 semanas		7 (9)	6 (5)	0,326
<b>TTRN</b>				
<34 semanas		15 (22)	20 (13,5)	0,166
≥34 semanas		12 (16)	17 (13)	0,756
<b>Pneumonia precoce</b>				
<34 semanas		2 (3)	25 (17)	<b>0,008</b>
≥34 semanas		2 (2,6)	6 (5)	0,728
<b>Apnéia</b>				
<34 semanas		15 (22)	37 (25)	0,766
≥34 semanas		2 (3)	2 (1,5)	0,986
<b>DBP- O<sub>2</sub> aos 28 dias</b>				
<34 semanas		14 (21)	22 (15)	0,394
≥34 semanas		0	1 (0,8)	0,788
<b>DBP- O<sub>2</sub> 36 semanas</b>				
<34 semanas		6 (9)	5 (3)	0,175
≥34 semanas		0	0	

SDR = Síndrome do Desconforto Respiratório TTRN= Taquipnéia Transitória do Recém-nascido

DBP= Displasia Broncopulmonar O<sub>2</sub> = oxigênio

Os principais procedimentos assistenciais nos prematuros de mães hipertensas e normotensas, bem como a mortalidade intra-hospitalar desses pacientes encontram-se na Tabela 4. O tempo de internação não diferiu entre os grupos, com mediana de 10 dias (P<sub>25</sub>= 4 P<sub>75</sub>= 26) no grupo das hipertensas e 10 dias (P<sub>25</sub>= 5 P<sub>75</sub>= 23) nas normotensas (p=0,677).

Tabela 4. Procedimentos assistenciais e mortalidade nos prematuros de mães hipertensas e Normotensas

<b>Variáveis</b>	<b>Hipertensas (n=144) n (%)</b>	<b>Normotensas (n=277) n (%)</b>	<b>Valor de p</b>
Internação em UTI	74 (51)	143 (52)	0,955
Ventilação Mecânica	39 (27)	82 (30)	0,668
CPAP nasal exclusivo	29 (20)	58 (21)	0,948
Surfactante na SDR	28/44 (64)	46/80 (57)	0,635
Óbito intra hospitalar	11 (8)	31 (11)	0,326

UTI= Unidade de Terapia Intensiva CPAP= Continuous Positive Airway Pressure  
SDR= Síndrome do Desconforto Respiratório

Para estimar o efeito da hipertensão materna na condição respiratória dos prematuros foi inicialmente avaliado o efeito de cada uma das variáveis maternas, gestacionais e do nascimento na ocorrência de doenças respiratórias neonatais, expresso na forma do risco relativo e seu respectivo intervalo de confiança a 95% (RR; IC95%).

Dentre as variáveis maternas e gestacionais, a rotura prematura de membranas (RR= 2,99; IC95%: 1,61-5,57) influenciou significativamente na ocorrência de pneumonia, e o parto cesáreo foi fator de risco para taquipnéia transitória do recém-nascido (RR= 1,86; IC95%: 1,11-3,13).

A inibição do parto (RR= 1,39; IC95%: 1,02 - 1,91) e o uso materno de corticóide antes de 34 semanas de gestação (RR= 1,33; IC95%: 1,00 - 1,79) tiveram associação significativa com a ocorrência de SDR.

A seguir foram identificadas as variáveis dos recém-nascidos que poderiam exercer efeito de confundimento sobre a morbidade respiratória neonatal. A idade gestacional influenciou na ocorrência das doenças respiratórias, especialmente SDR, pneumonia precoce,

TTRN, apnéia da prematuridade e DBP, ou seja, quanto menor a IG maior a incidência dessas doenças, como mostra a Tabela 5.

Tabela 5. Distribuição dos distúrbios respiratórios conforme a faixa de idade gestacional.

<b>Idade gestacional (semanas)</b>	<b>&lt;27 n=28</b>	<b>27-28 n=29</b>	<b>29-30 n=47</b>	<b>31-32 n=60</b>	<b>33 n=52</b>	<b>34 n=61</b>	<b>35 n=56</b>	<b>36 n=88</b>
<b>Distúrbios respiratórios</b>	<b>%</b>	<b>%</b>	<b>%</b>	<b>%</b>	<b>%</b>	<b>%</b>	<b>%</b>	<b>%</b>
SDR	96	93	62	32	31	13	7	1
TTRN	0	3	17	32	42	35	26	17
DRL	0	0	0	5	13	11	16	7
Pneumonia precoce	26	17	11	13	6	8	6	0
Pneumonia tardia	4	14	4	7	4	1,6	4	1
Apnéia	15	45	36	23	10	0	4	1
DBP- O <sub>2</sub> aos 28 dias	90 (9/10*)	56 (13/23*)	24 (10/42*)	7 (4/60*)	0	1,7 (1/60*)	0	0
DBP- O <sub>2</sub> 36 semanas	40 (4/10*)	14 (3/21*)	2 (1/42*)	5 (3/60*)	0	0	0	0

SDR = Síndrome do Desconforto Respiratório TTRN= Taquipnéia Transitória do Recém-nascido  
DRL= Distúrbio Respiratório Leve DBP= Displasia Broncopulmonar \* RN vivos nesta idade

A idade gestacional menor que 34 semanas foi fator de risco para SDR (RR= 8,10; IC95%: 4,71 - 13,93). Prematuros adequados para a idade gestacional tiveram maior risco de apresentar SDR (RR= 1,64; IC95%: 1,06 - 2,56) e baixos valores de APGAR,  $\leq 3$  no 1º minuto e  $< 7$  no 5º minuto de vida, também influenciaram na ocorrência de SDR, com RR= 2,42 (IC95%: 1,82 – 3,21).

Para avaliar se a hipertensão materna foi fator independente de risco para a ocorrência da SDR, foram construídos modelos de regressão logística segundo a estratégia forward, sendo incluídas as variáveis que tiveram significância estatística na análise univariada:

inibição do parto, uso de corticóide antenatal, idade gestacional, adequação do peso ao nascer, Apgar e a hipertensão materna. As variáveis foram analisadas em blocos conforme a seqüência temporal de sua ocorrência, ou seja: maternas, gestacionais, de parto e do recém-nascido. Foram mantidas no modelo as que foram significantes com  $p < 0,05$ .

O modelo final de regressão está apresentado na Tabela 6, onde se observa que o aumento da idade gestacional foi fator de proteção para SDR, sendo que cada semana adicional diminuiu para a metade a chance do prematuro apresentar SDR. A hipertensão materna foi fator de risco, aumentando em 2,75 vezes a chance de ocorrência de SDR, e também o uso de tocolíticos para inibição do parto aumentou a chance de SDR (OR= 2,57).

Tabela 6. Modelo final de regressão logística para a variável resposta Síndrome do Desconforto Respiratório

Variável	OR	IC 95%
Aumento da Idade gestacional	0,50	0,44; 0,57
Hipertensão materna	2,75	1,41; 5,34
Uso de tocolíticos	2,57	1,08; 6,10

Não houve influência do tipo de hipertensão materna na ocorrência de SDR, com 12,5% nas hipertensas crônicas, 38,5% na pré-eclampsia, 23,5% na hipertensão crônica sobreposta pela pré-eclampsia e 29% na hipertensão gestacional ( $p=0,107$ ).

## 5. Discussão

A incidência de doenças respiratórias neonatais aumenta conforme diminui a idade gestacional, constituindo um dos principais problemas da prematuridade (WANG et al, 2004), o que se confirmou no presente estudo em que 59% dos prematuros apresentaram algum distúrbio respiratório.

Na década de 90 ocorreram importantes avanços na assistência perinatal, incluindo o incremento no uso do corticóide antenatal para maturação pulmonar fetal e a terapia de reposição de surfactante para prematuros com síndrome do desconforto respiratório, resultando em significativa diminuição na incidência e gravidade da síndrome do desconforto respiratório. Assim, o perfil epidemiológico das doenças respiratórias neonatais pode ter mudado nos últimos anos, entretanto, poucos estudos epidemiológicos têm sido recentemente realizados, o que limita o conhecimento sobre a incidência atual dessas doenças.

Estudos unicêntricos, envolvendo recém-nascidos de termo e prematuros, mostram incidência variável. No estudo de Kumar & Bhat (1996) os distúrbios respiratórios foram bastante frequentes (6,7%), tendo como principal causa a Taquipnéia Transitória do RN responsável por 42,7% deles; enquanto que em um centro terciário na cidade de São Paulo, com uma amostra de 2386 recém-nascidos, foi documentada incidência de 1,1% de Taquipnéia Transitória do RN e 2% de Distúrbio respiratório leve (SADECK et al, 1990).

Em estudo multicêntrico italiano, envolvendo 63.537 nascimentos, a incidência de distúrbios respiratórios agudos foi de 2,2%, com 1,15% de SDR e 0,93% de TTRN. Nesse estudo a maior incidência da TTRN foi verificada entre 31 e 34 semanas de idade gestacional (10-12%), sendo rara a sua ocorrência (0,4%) nos recém-nascidos de termo (RUBALTELLI et al, 1998b).

No presente estudo, em que a casuística foi constituída exclusivamente por prematuros, a doença respiratória mais freqüente foi a SDR, acometendo quase 30% dos prematuros, seguida pela TTRN e apnéia da prematuridade.

Há que se destacar a elevada incidência de doenças respiratórias (26%) nos prematuros tardios, cifra essa superior aos valores em torno de 10% recentemente documentados em estudos populacionais (GOUYON et al, 2010; HIBBARD et al, 2010), mas que pode ser justificada pela casuística de alto risco de um centro terciário, semelhante ao observado no estudo de WANG et al (2004) em que 29% dos prematuros tardios apresentaram distúrbios respiratórios.

A doença respiratória mais frequente nos prematuros tardios foi a Taquipnéia Transitória do RN, que tem como principais fatores de risco a prematuridade tardia e o nascimento por cesariana, especialmente se esta for realizada fora do trabalho de parto. Um aspecto importante é o elevado percentual de prematuros tardios (até 50%) nascidos por cesárea (JAIN & EATON, 2006), o que se confirmou no presente estudo, em que a cesariana foi a principal via de nascimento dos prematuros. Já no estudo de HIBBARD et al (2010) a maioria dos prematuros tardios (62%) nasceram de parto vaginal, a incidência de TTRN foi menor e a SDR foi a doença mais frequente.

Como esperado, a grande maioria dos prematuros menores que 34 semanas apresentou alguma doença respiratória e, apesar do uso freqüente de corticóide antenatal a incidência de SDR foi elevada, acometendo mais que a metade desses prematuros. Ao analisar a distribuição das doenças respiratórias conforme a idade gestacional em semanas foi possível documentar os limites críticos para ocorrência da SDR, que acometeu mais que 90% dos prematuros menores que 29 semanas e quase 2/3 daqueles entre 29 e 30 semanas, enquanto que entre 31 e 33 semanas a incidência foi bem menor (31-32%), e a partir de 34 semanas a doença foi rara. Em consonância com o perfil de ocorrência da SDR, a dependência de O<sub>2</sub> aos

28 dias foi freqüente nos prematuros menores que 29 semanas, acometeu ¼ daqueles entre 29 e 30 semanas e foi rara a partir de 31 semanas. Um resultado bastante satisfatório nesse estudo foi a baixa incidência de DBP definida pela necessidade de oxigênio com 36 semanas de idade pós-menstrual.

Dados recentes na literatura mostram incidência semelhante de SDR em prematuros extremos, moderados e tardios (WARREN & ANDERSON, 2009; STOLL et al, 2010; HIBBARD et al, 2010) enquanto que as cifras de DBP tem sido maiores que as documentadas neste estudo e bastante variáveis, provavelmente devido às diferenças nas características da população analisada e da assistência ministrada. No estudo do NEOCOSUR envolvendo 1825 prematuros de muito baixo peso e menores que 33 semanas de gestação em 16 centros da América do Sul a incidência de DBP definida pela necessidade de O<sub>2</sub> com 28 dias variou de 8,6% até 44,6% (TAPIA et al, 2006), enquanto que no estudo multicêntrico do NICHD a incidência de DBP (dependência de O<sub>2</sub> com 36 semanas) foi de 42% em prematuros de muito baixo peso e menores que 29 semanas (STOLL et al, 2010), e no estudo multicêntrico europeu com prematuros menores que 32 semanas de gestação a incidência variou de 10% até 25% (GORTNER et al, 2010).

Ao comparar a ocorrência de doenças respiratórias nos prematuros de mães hipertensas e de mães normotensas a hipótese inicial deste estudo, de maior morbidade respiratória nos filhos de mães hipertensas não foi confirmada, sendo que a única diferença entre os dois grupos foi a maior freqüência de pneumonia precoce nos prematuros menores que 34 semanas de mães normotensas, o que se justifica pela ocorrência significativamente mais frequente de rotura prematura de membranas neste grupo, corroborando o risco infeccioso associado a essa complicação obstétrica (COUSENS et al, 2010).



Embora as doenças respiratórias não tenham sido mais freqüentes nos prematuros de mães hipertensas, a análise multivariada mostrou que as síndromes hipertensivas da gestação constituem fator independente de risco para a ocorrência de SDR.

Na literatura há grande preocupação com o prognóstico neonatal nas síndromes hipertensivas da gestação, pois estas constituem a principal indicação médica para o nascimento prematuro (LEE et al, 2009).

A prematuridade por si só tem grande impacto na morbimortalidade neonatal, sendo o principal fator de risco para a SDR conforme documentado no presente estudo. Porém os prematuros de mães com pré-eclampsia despertam maior atenção, pois são expostos ao aumento do estresse oxidativo, que está envolvido na patogênese de várias doenças neonatais (TRINDADE & RUGOLO, 2007). A expectativa para os prematuros de mães hipertensas seria então de pior prognóstico, entretanto os dados de literatura são conflitantes quanto à evolução neonatal desses prematuros.

Segundo alguns autores a hipertensão pode gerar situação de stress intra-útero, acelerando a maturação de órgãos e melhorando o prognóstico de prematuros (SHAH et al, 1995; EVANS et al 2007); entretanto outros autores não encontraram diferenças na morbidade e mortalidade neonatal de prematuros de mães com ou sem pré-eclampsia (FRIEDMAN et al 1995) ou documentaram maior morbidade nesses pacientes (KURKINEN-RATY et al, 2000). Dentre as morbidades dos prematuros destaca-se a SDR, uma das complicações mais freqüentes da prematuridade.

Tradicionalmente se considera que o estresse intra-uterino crônico que ocorre na pré-eclampsia, poderia reduzir o risco de SDR por propiciar aumento na produção de cortisol fetal e aceleração da maturidade pulmonar (YOON et al, 1980). Entretanto os dados de literatura não confirmam essa possibilidade.

Vários estudos não mostraram diferenças no risco de SDR em prematuros de mães hipertensas e normotensas, seja pela avaliação dos testes bioquímicos de maturação pulmonar em amniocentese (SCHIFF et al, 1993); ou na incidência da SDR, como documentado no estudo de Carvalho et al (1997), em que foram comparados 271 prematuros de mães com pré-eclampsia e 271 controles, com idade gestacional entre 28-34 semanas, e não houve diferença no risco de SDR (RR= 0,96; 95%CI: 078-1,17). Silveira et al (2007) avaliaram o prognóstico de 86 prematuros de muito baixo peso de mães com pré eclampsia e normotensas e não detectaram diferença na incidência de RDS (30% x 48%, p=0,122).

Há também estudos que mostraram aumento da incidência de SDR em prematuros de mães hipertensas. Gray et al. (1998) avaliaram prematuros entre 24-32 semanas de idade gestacional de mães hipertensas e normotensas e obtiveram maior ocorrência de SDR nos filhos de mães hipertensas (54% x 39%, p=0,04). Em amplo estudo retrospectivo 814 prematuros de mães com pré-eclampsia foram comparados com 3021 controles com idade gestacional entre 24 e 37 semanas e o risco de SDR foi maior no grupo pré-eclampsia, principalmente nos menores que 32 semanas (OR= 1,93; IC95% 1,29 – 2,91) (CHANG et al. 2004). Esses resultados foram confirmados posteriormente em uma coorte de 1709 prematuros menores que 30 semanas, dos quais 235 nascidos devido a pré-eclampsia materna, evidenciando-se que os filhos de mães com pré-eclampsia tiveram maior risco de serem pequenos para a idade gestacional (OR=3,9; IC95% 2,5 – 6,2) e apresentarem SDR (OR= 1,5; IC95% 1,1 – 2,2), embora o risco de óbito tenha sido menor (JELIN et al, 2010).

A preocupação com o prognóstico neonatal não se limita à pré-eclampsia, sendo também referido desfecho perinatal desfavorável e risco aumentado de prematuridade nas Síndromes Hipertensivas da Gestação, incluindo a hipertensão crônica e a gestacional (OLIVEIRA et al, 2006). Estudo recente envolvendo 1858 gestantes com hipertensão gestacional leve e estável mostrou que em 67% delas o nascimento foi eletivo, culminando em

25,5% de prematuridade tardia iatrogênica com aumento na morbidade respiratória (BARTON et al, 2011)

Um resultado não esperado no presente estudo foi a tocólise como fator de risco para SDR, já que esta intervenção obstétrica visa prolongar a gestação, melhorar a função de órgãos fetais imaturos e conseqüentemente a evolução neonatal. Como a maioria dos casos de trabalho de parto prematuro ocorrem entre 28 e 34 semanas, o objetivo da tocólise é postergar por pelo menos 48 horas o nascimento a fim de permitir a administração do corticóide antenatal e a transferência da gestante para um centro terciário. Entretanto os benefícios para o feto nem sempre se confirmam, pois dependem do equilíbrio entre os riscos da permanência em um ambiente intra-utero por vezes hostil e do nascimento prematuro, bem como da administração do corticóide antenatal (DI RENZO et al, 2006). Esses aspectos ajudam a explicar o efeito negativo da tocólise no presente estudo, pois apenas em metade dos casos foi realizada a corticoterapia e em ¼ foi possível o ciclo completo, evoluindo a maioria para nascimento por via vaginal antes de 34 semanas (dados não apresentados), o que sugere que a tocólise não foi efetiva, resultando no nascimento de conceptos imaturos com maior risco de SDR, conforme já documentado por LEWIS et al, 1997.

É possível também que gestantes com trabalho de parto prematuro antes de 34 semanas de gestação, para as quais se indica a tocólise, sejam de maior risco para evolução neonatal adversa. Elevada proporção dos nascimentos prematuros está associada com infecção/inflamação intra-uterina, sendo a corioamnionite importante fator de risco para o parto prematuro espontâneo e pior prognóstico respiratório e neurológico neonatal (VEDOVATO & ZANARDO, 2010). A corioamnionite histológica está presente em cerca de um terço dos nascimentos  $\leq$  34 semanas e sua incidência é inversamente proporcional à idade gestacional, variando de 16% com 34 semanas até  $\geq$  60% nos nascimentos antes de 27 semanas de gestação (LAHRA & JEFFERI, 2004).

Em 264 gestantes internadas com membranas íntegras e em trabalho de parto prematuro sem causa aparente, entre 22 e 33 semanas de gestação, nas quais foi realizada tocólise por 48 horas e um ciclo de corticóide documentou-se corioamnionite (clínica ou histológica) em 38% dos nascimentos entre 32 e 33 semanas, 13% entre 34-36 semanas e 6% nos  $\geq 37$  semanas, e a incidência de insuficiência respiratória nos recém-nascidos foi de 41%, 19% e 2% nestas 3 faixas de idade gestacional (BASTEK et al, 2008). No presente estudo não foi avaliada a presença de corioamnionite como fator de risco para morbidade respiratória dos prematuros, podendo ser este um fator que tenha interferido no efeito negativo da tocólise. Entretanto, não há consenso na literatura quanto ao efeito da corioamnionite histológica na incidência de SDR, sendo documentado ausência de efeito (ZANARDO et al, 2010) ou efeito protetor (THOMAS & SPEER, 2010).

Um aspecto novo e interessante sobre o risco de SDR tem sido recentemente investigado. LEE et al (2009) evidenciaram em prematuros menores que 33 semanas de gestação, risco significativamente maior de SDR nos nascidos por indicação materna ou fetal em comparação aos nascidos devido ao trabalho de parto prematuro com ou sem rotura prematura de membranas, sugerindo os autores que o parto espontâneo de pré-termo tem efeito adaptativo pulmonar, possivelmente mediado pela corioamnionite histológica. Outro estudo também mostrou que a evolução neonatal varia conforme a etiologia da prematuridade, e ao comparar prematuros advindos de parto espontâneo e de nascimentos indicados devido à pré-eclampsia, verificou-se que em fase mais precoce da gestação (< 28 semanas) os prematuros de nascimento espontâneo tiveram pior evolução, enquanto que entre 32-33 semanas a evolução foi pior nos prematuros de mães com pré-eclampsia (BASTEK et al, 2010). Mais estudos são necessários para que se possa conhecer os mecanismos pelos quais a etiologia da prematuridade causa efeitos adversos no concepto

O presente estudo tem algumas limitações. Foi um estudo unicêntrico, o que pode limitar a validade externa dos dados, entretanto, isto propicia maior consistência nos diagnósticos e uniformidade na conduta medica. Outra limitação foi não ter investigado a presença de corioamnionite, o que poderia aprofundar a interpretação dos dados, mas este não era o foco do estudo, o objetivo foi alcançado e a questão que motivou a pesquisa pode ser respondida.

Os resultados obtidos podem contribuir para a prática diária de obstetras e neonatologistas alertando sobre o importante papel das síndromes hipertensivas da gestação como fator de risco para SDR, bem como do impacto de cada semana adicional intra-utero na redução do risco dessa doença, aspectos esses que devem ser considerados na assistência às gestantes hipertensas. Como implicações para a pesquisa, o achado da tocólise como fator de risco para SDR requer mais estudos.

Finalmente, como a literatura ainda é relativamente escassa e controversa quanto ao prognóstico respiratório de prematuros de mães hipertensas, esse estudo reforça a preocupação com as síndromes hipertensivas da gestação como fator de risco para SDR.

## **6. Conclusão**

A morbidade respiratória foi elevada nos prematuros e não diferiu entre os filhos de mães hipertensas e normotensas.

As síndromes hipertensivas da gestação foram fator de risco para a síndrome do desconforto respiratório, a principal doença respiratória dos prematuros.

## 7. Referências Bibliográficas

Alexander GR, Hines JH, Kaufman RB. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol.* 1996; 87:163-68.

Almeida MFB, Guinsburg R, Martinez FE, Procianoy RS, Leone CR, Marba STM, et al. Perinatal factors associated with early deaths of preterm infants born in Brazilian Network on Neonatal Research centers. *J Pediatr (Rio J).* 2008; 84: 300-7.

American Academy of Pediatrics. Policy statement, Apnea, sudden infant death syndrome, and home monitoring. *Pediatrics.* 2003; 111: 914-7.

Ananth CV, Vintzileos AM. Maternal-fetal conditions necessitating a medical intervention resulting in preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 195: 1557-63.

Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers Walsman-BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J. Pediatr.* 1991; 119: 417-22.

Barton JR, O'Brien JM, Bergauer NK, Jacques DL, Sibai BM. Mild gestational hypertension remote from term: progression and outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 184: 979-83.

Barton JR, Barton LA, BS; Istwan NB, Desch CN, Rhea DJ, Stanziano GJ, Sibai BM. Elective delivery at 34<sup>0/7</sup> to 36<sup>6/7</sup> weeks' gestation and its impact on neonatal outcomes in women with stable mild gestational hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 204: e1-5.

Bastek JA, Srinivas SK, Sammel MD, Elovitz MA. Do neonatal outcomes differ depending on the cause of preterm birth? A comparison between spontaneous birth and iatrogenic delivery for preeclampsia. *Am J Perinatol.* 2010; 27:163-9.

Behrman RE, Butler AS. Preterm birth: causes, consequences, and prevention. Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes Board on Health Sciences Policy: Washington, 2007.

Bhandari A, Bhandari V. Pitfalls, Problems, and progress in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 2009; 123: 1562-73.

Brasil. Ministério da Saúde. DATA SUS. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>. Acesso 17 out 2010.

Calil R. Diagnóstico das infecções hospitalares em recém-nascidos. In: Diagnóstico e prevenção de infecção hospitalar em neonatologia. [S.I.]: APECIH, 2002, p.29-42.

Carvalho MA, Faúndes, Santos LC. Pregnancy-induced hypertension and hyaline membrane disease. *Int J Gynaecol Obstet.* 1997; 58:197-202.

Chang EY, Menard MK, Vermillion ST, Hulsey T, Ebeling M. The association between hyaline membrane disease and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191:1414-7.

Chess PR, D'Angio CT, Pryhuber GS, Maniscalco WM. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* 2006; 30: 171-8.

Cousens S, Blencowe H, Gravett M, Lawn JE. Antibiotics for pre-term pre-labour rupture of membranes: prevention of neonatal deaths due to complications of pre-term birth and infection. *Inter J of Epidemiol.* 2010; 39: i134-i143.

Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Hypertensive disorders in pregnancy. In: WILLIAMS, J.W, editor. *Williams Obstetrics.* Houston: Mc Graw-Hill; 2001, p.567-617.

Dani C, Reali MF, Bertini G, Wiechmann L, Spagnolo A, Tangucci M, et al. Risk factors for the development of respiratory distress syndrome and transient tachypnoea in newborn infants. *Eur Respir J.* 1999; 14: 155-9.

Di Renzo GC, Al Saleh E, Mattei A, Koutras I, Clerici G. Use of tocolytics: what is the benefit of gaining 48 hours for the fetus? *BJOG.* 2006; 113 Suppl 3: 72-7.

Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009; 33: 130-7.

Escobar GJ, Clark RH, Greene JD . Short-term outcomes of infants born at 35 and 36 weeks gestation: we need to ask more questions. *Semin Perinatol.* 2006; 30: 28-33.

Evans N, Hutchinson J, Simpson JM, Donoghue D, Darlow B, Henderson-Smart D, on behalf of the Australian and New Zealand Neonatal Network. Prenatal predictors of mortality in very preterm infants cared for in the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92: F34-F40.



Friedman SA, Schiff E, Kao L, Sibai BM. Neonatal outcome after preterm delivery for preeclampsia. *Am J Gynecol.* 1995; 172: 1785-92.

Gortner L, Misselwitz B, Milligan D, Zeitlin J, Kollée L, Boerch K, et al. Rates of Bronchopulmonary dysplasia in very preterm neonates in Europe: Results from the MOSAIC cohort. *Neonatology.* 2010; 99:112-117.

Gouyon J-B, Vintejoux A, Sagot P, Burguet A, Qunatin C, Ferdynus C. Neonatal outcome associated with singleton birth at 34-41 weeks of gestation. *Perinatal Epidemiology.* 2010; 39: 769-76.

Gray PH, O'Callaghan JOM, Mohay HA, Burns YR, King JF. Maternal hypertension and neurodevelopmental outcome in very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1998; 79: F88-F93.

Heinzmann A, Brugger M, Engels C, Prompeler H, Superti-Furga A, Strauch K, et al. Risk factors of neonatal respiratory distress following vaginal delivery and caesarean section in the German population. *Acta Paediatr.* 2009; 98: 25-30.

Hibbard JU , Wilkins I, Sun L, Gregory K, Haberman S, Hoffman M, et al. Respiratory morbidity in late preterm births. *JAMA.* 2010; 304: 419-25.

Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163: 1723-29.

Klein LL, Gibbs RS. Infection and preterm birth. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2005; 32: 397-410.

Kumar A, Bhat BV. Epidemiology of respiratory distress of newborn. *Indian J Pediatr.* 1996; 63: 93-8.

Kurkinen-Räty M, Koivisto M, Jouppila P. Preterm delivery for maternal or fetal indications: maternal morbidity, neonatal outcome and late sequelae in infants. *BJOG.* 2000; 107: 648-55.

Jain L, Eaton DC. Physiology of fetal lung fluid clearance and the effect of labor. *Semin Perinatol.* 2006; 30: 34-43.

Jelin AC, Cheng YW, Shaffer BL, Kaimal AJ, Little SE, Caughey AB. Early-onset preeclampsia and neonatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010; 23: 389-92.

Lahra MM, Jeffery HE. A fetal response to chorioamnionitis is associated with early survival after preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 190:147-51.

Lee J, Seong HS, Kim BJ, Jun JK, Romer R, Yoon, BH. Evidence to support that spontaneous preterm labor is adaptive in nature: neonatal RDS is more common in “indicated” than in “spontaneous” preterm birth. *J Perinat Med.* 2009; 37: 53-8.

Lewis DF, Gallaspy JW, Fontenot MT, Burlison RD, Imseis JM, Edwards MS. Successful tocolysis: does cervical change affect time to delivery? *Am J Perinatol.* 1997; 14: 593-6.

Lyra JC, De Luca AKC. Distúrbios respiratórios de recém-nascido. In: Departamento de Pediatria- Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, editor. *Pediatria Clinica*. Rio de Janeiro: EPUB, 2006. p.73-7.

Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Kirmeyer S, et al. Centers for Disease Control and Prevention: National Center for Health Statistics National Vital Statistics System. Births: final data for 2005. *Natl Vital Stat Rep*. 2007; 56: 1-103.

Melanson SE, Berg A, Jarolin P, Tanasijevic MJ, McElrath TF. Validation of a Formula That calculates the Estimated Risk of Respiratory Distress Syndrome. *Obstetrics & Gynecology*. 2006; 108: 1471-7.

NHBPEP (Working Group Report On High Blood Pressure In Pregnancy). National institutes of health and national heart, lung, and blood institute, p.1-38, 2000.

Oliveira CA, Lins CP, Sá RAM, Netto HC, Bornia RG, Silva NR, et al. Síndromes hipertensivas da gestação e repercussões perinatais. *Ver Bras Matern Infant*. 2006; 6: 93-8.

Passini R, Tedesco RP, Marba ST, Cecatti JG, Guinsburg R, Martinez FE, et al. Brazilian multicenter study on prevalence of preterm birth and associated factors. *Pregnancy and childbirth*. 2010; 10: 1-7.

Prigenzi MLH, Trindade CEP, Rugolo LMSS, Silveira LVA. Fatores associados à mortalidade de recém-nascidos e muito baixo peso na cidade de Botucatu, São Paulo, no período 1995-2000. *Rev. Bras. Saúde Matern Infant*. 2008; 8: 93-101.

Qian L, Liu C, Zhuang W, Guo Y, Yu J, Chen H, et al. Neonatal Respiratory Failure: A 12-Month Clinical Epidemiologic Study From 2004 to 2005 in China. *Pediatrics*. 2008; 121: 1115-1124.

Roberts CL, Algert CS, Morris JM, Ford JB, Henderson-Smart DJ. Hypertensive disorders in pregnancy: a population based study. *MJA*. 2005; 182: 332-5.

Rubaltelli FF, Bonafe L, Tangucci M, Spagnolo A, Dani C. Italian Group of Neonatal Pneumology. Epidemiology of neonatal acute respiratory disorders: a multicenter study on incidence and fatality rates of neonatal acute respiratory disorders according to gestational age, maternal age, pregnancy complications and type of delivery. *Biol Neonate*. 1998; 74: 7-15.

Rubaltelli FF, Dani C, Reali MF, Bertini G, Wiechmann L, Tangucci M, et al. Acute neonatal respiratory distress in Italy: a one-year prospective study. *Acta Paediatr*. 1998; 87: 1261-8.

Sadeck LSR, Calil VML, Ramos JLA, Leone CR. Insuficiência respiratória aguda no período neonatal. *J Pediatr (Rio J)*. 1990; 66: 121-6

Schiff E, Friedman SA, Mercer BM, Sibai BM. Fetal lung maturity is not accelerated in preeclamptic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 1993; 169: 1096-101.

Shah DM, Shenai JP, Vaughn WK. Neonatal outcome of premature infants of mothers with preeclampsia. *J Perinatol*. 1995; 15: 264-7.

Silveira RC, Procianoy RS, Koch AS, Benjamin AC, Schindwein AF. Growth and neurodevelopment outcome of very low birth weight infants delivered by preeclamptic mothers. *Acta Paediatr.* 2007; 96: 1738-42.

Silveira MF, Santos IS, Barros AJD, Matijasevich A, Barros FC, Victora CG . Aumento da prematuridade no Brasil: revisão de estudos de base populacional. *Rev Saúde Pública.* 2008; 42: 957-64.

Silveira MF, Santos IS, Matijasevich A, Malta DC, Elisabeth CD . Nascimentos pré-termo no Brasil entre 1994 e 2005 conforme o Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC). *Cad Saúde Pública.* 2009; 25: 1267-75.

Simmons LE, Rubens CE, Darmstadt GL, Gravett MG. Preventing preterm birth and neonatal mortality: exploring the epidemiology, causes, and interventions. *Semin Perinatol.* 2010; 34: 408-15.

Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2010; 126: 443-56.

Tapia JL, Agost D, Alegria A, Standen J, Escobar M, Grandi C, et al. Bronchopulmonary dysplasia: incidence, risk factors and resource utilization in a population of South American very low birth weight infants. *J Pediatr.* 2006; 82: 15-20.

Thomas W, Speer CP. Chorioamnionitis: Important Risk Factor or Innocent Bystander for Neonatal Outcome? *Neonatology*. 2010; 9: 9177-187.

Trindade CEP, Bentlin MR. Síndrome do Pulmão Úmido/ Taquipnéia Transitória do Recém-nascido. In: Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina de Botucatu- Unesp. *Conduitas em Pediatria*. Rio de Janeiro: EPUB, 1999. p. 1042.

Trindade CEP, Rugolo LMSS. Free radicals and neonatal diseases. *Neoreviews*. 2007; 8: 522-32.

Vedovato S, Zanardo V. Chorioamnionitis and inflammatory disease in the premature newborn infant. *Minerva Pediatr*. 2010; 62: 155-6.

Villar J, Carroli G, Wojdyla D, Abalos E, Giordano D, Baáqeel H, et al. Preeclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions? *Am J of Obstetrics & Gynecology*. 2006; 194: 921-31.

Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, Catlin EA. Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics*. 2004; 114: 372-6.

Warren JB, Anderson JM. Core Concepts. Respiratory Distress Syndrome. *Neo Reviews*. 2009; 10: 351-61.

Yoon JJ, Kohl S, Harper RG. The relationship between maternal hypertensive disease of pregnancy and the incidence of idiopathic respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 1980; 65: 735-9.

Zanardo V, Vedovato S, Cosmi E, Litta P, Cavallin F, Trevisanuto D, Chiarelli S. Preterm premature rupture of membranes, chorioamnion inflammatory scores and neonatal respiratory outcome. *BJOG*. 2010; 117: 94-8.

ANEXO I

## APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA


**Universidade Estadual Paulista  
Faculdade de Medicina de Botucatu**

 Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.  
 CEP: 18.618-970  
 Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143  
 e-mail secretariac: capellup@fmb.unesp.br

 Registrado no Ministério da Saúde em 30 de  
 abril de 1987

Botucatu, 02 de abril de 2.007

OF. 106/2007-CEP

*Ilustríssima Senhora  
 Prof. Dr.ª Ligia Maria Suppo de Souza Rugolo  
 Departamento de Pediatria  
 Faculdade de Medicina de Botucatu*

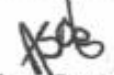
*Prezada Dr.ª Ligia,*

*De ordem da Senhora Coordenadora deste CEP, estou enviando Relatório Parcial referente ao Projeto de Pesquisa "Recém-nascidos prematuros de mães com Síndromes Hipertensivas: Prognóstico pulmonar no curto prazo" a ser conduzido por Thais Giorgeto Pereira Lucheta, orientada por Vossa Senhoria, recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 02 de abril de 2.007.*

*Situação do Projeto: APROVADO.*

*OBS: Ao final da execução deste projeto, deverá ser apresentado ao CEP "Relatório Final de Atividades".*

*Atenciosamente,*



*Alberto Santos Capelluppi  
 Secretário do CEP.*



## ANEXO II

## PROTOCOLO DE DADOS MATERNOS

**PRONTUÁRIO DO RN**

N° \_\_\_\_\_

Nome da mãe \_\_\_\_\_ RG mãe \_\_\_\_\_

Idade \_\_\_\_\_ Cor:  branca  parda  negra  oriental Profissão \_\_\_\_\_

Procedência \_\_\_\_\_ DN \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Escolaridade: \_\_\_\_\_ Est. Conjugal:  com parceiro  sem parceiro**Patologias maternas:** não  sim  Cardiopatia ITU \_\_\_\_ trimestre  I.genital \_\_\_\_ trimestre  Hemorragia \_\_\_\_ trimestre Fumo  não  sim Febre intra-parto  Antibiótico intra-parto  outra doença \_\_\_\_\_

Antecedente obstétrico: G \_\_\_\_ P \_\_\_\_ A \_\_\_\_

IG: DUM \_\_\_\_ sem. dúvida  Sim  Não Pré – natal: n° de consultas \_\_\_\_\_ ( ) FMB ( ) ForaUS:  Sim  Não data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ IG \_\_\_\_\_ sem Internação:  Sim  NãoIndução  Condução  Inibição  Corticóide:  sim  não data \_\_\_\_\_ ciclo:  <1  1  >1SF  Sim  Não BR  Sim  Não Hs de BR \_\_\_\_ LA meconial  Sim  NãoApresentação  cefálico  pélvico  transversoTipo de parto:  vaginal  cesária  urgência  eletiva Gemelar  não .  1°G  2°G**PRONTUÁRIO DA MÃE****Doenças na gestação:**Hipertensão arterial:  não  HAC  PE  HG  HAC+PE

Gravidade HA: ( ) leve \_\_\_\_\_

( ) grave \_\_\_\_\_

Medicamentos em uso no último mês \_\_\_\_\_

Indicação resolução gestação:  Materna  Fetal Qual: \_\_\_\_\_

## ANEXO III

## PROTOCOLO DADOS DOS RN

Nome da mãe: \_\_\_\_\_

Nº \_\_\_\_\_ RG \_\_\_\_\_ DN \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ DA \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Óbito  não  simsexo:  fem.  masc Apgar 1º min \_\_\_\_\_ 5º min \_\_\_\_\_ 10º min \_\_\_\_\_ IG: \_\_\_\_\_Reanimação  não  O<sub>2</sub> inal  O<sub>2</sub> ambu  VPP (IT)  MC  DrogasPeso: \_\_\_\_\_ g  AIG  PIG  GIG Comp \_\_\_\_\_ cm PC \_\_\_\_\_ cm PT \_\_\_\_\_ cm

BSA \_\_\_\_\_ New Ballard \_\_\_\_\_ semanas \_\_\_\_\_ dias

Internação:  UCE  UCI  UTIN \_\_\_\_\_ diasDRI  Não  Sim Halo O<sub>2</sub>  Não  Sim \_\_\_\_\_ diasSPU/ TTRN  Não  Sim CPAPn  Não  Sim \_\_\_\_\_ diasSDR  Não  Sim VM  Não  Sim \_\_\_\_\_ diasSAM  Não  Sim TRS  Não  SimApnéia  Não  Sim ATB  Não  SimDBO  Não  Sim O<sub>2</sub> 36s  Não  SimOutra doença respiratória  Não  Sim \_\_\_\_\_D. metabólico  Não  Sim \_\_\_\_\_I. precoce  Não  Sim  sepse  Pneumonia  Meningite  Sem focoI. tardia  Não  Sim  sepse  Pneumonia  Meningite  Sem focoPersistência do canal arterial  Não  SimEnterocolite necrosante  Não  SimSEHI  Não  SimHPIV  Não  Sim grau \_\_\_\_\_  NA LPV  Não  Sim  NAMá-formação  Não  única  múltipla

Peso de placenta \_\_\_\_\_ ( ) NA

## ANEXO IV

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

*“ Doenças respiratórias neonatais em prematuros de mães hipertensas e normotensas ”*

A Senhora está sendo convidada a participar deste estudo por ser mãe de recém-nascido prematuro.

O objetivo deste estudo será Investigar a incidência, os tipos de doenças respiratórias em prematuros e o papel da síndrome hipertensiva gestacional como fator de risco.

Neste estudo necessitamos de informação sobre a evolução da gestação e por isso faremos algumas perguntas à senhora. Quanto ao bebê, não faremos qualquer procedimento. Iremos apenas coletar os dados do prontuário do recém-nascido, para relacionar os problemas apresentados pela mãe e por seu filho.

As informações e dados pessoais serão utilizadas somente em reuniões de caráter científico, mantidos em sigilo profissional.

Qualquer dúvida em relação ao estudo será imediatamente esclarecida por mim, Thaís. A Senhora não receberá remuneração para participar da pesquisa.

A senhora pode retirar seu consentimento e desistir de participar do estudo, em qualquer momento, sem interferência na assistência médica oferecida.

Este documento após aprovação do CEP será elaborado em 2 vias, sendo 1 entregue ao sujeito da pesquisa e outro será mantido em arquivo pelo pesquisador.

Eu entendo o que foi descrito acima e dou meu consentimento para ser participação do estudo.

---

Assinatura do participante

Eu, Thaís Giorgeto Pereira Lucheta, autora deste estudo, declaro que expliquei ao participante acima a natureza e os objetivos da pesquisa e os prováveis benefícios com a participação neste estudo.

---

Pesquisador responsável

Pesquisadora: Thaís Giorgeto Pereira Lucheta  
Rua: Coronel Manoel Luiz dos Santos 465 Ap 32 – Botucatu-SP  
E-mail: thaisfisio@bol.com.br ; Telefone: (14)97110395

Orientadora: Professora Dra Lígia Maria Suppo Souza Rugolo  
Departamento- Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia  
Email: ligiasr@fmb.unesp.br  
Faculdade de Medicina de Botucatu – fone 38116274