

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

**Mortalidade e Morbidade dos Recém-
Nascidos de Muito Baixo Peso no
Hospital das Clínicas de 2004 a 2010**

JULIANA RIGHI DOS SANTOS

Belo Horizonte

2012

Juliana Righi dos Santos

Mortalidade e Morbidade dos Recém-Nascidos de Muito Baixo Peso no Hospital das Clínicas de 2004 a 2010

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana

Coorientador: Prof. Dr. Mário Dias Corrêa Junior

Belo Horizonte
Faculdade de Medicina – UFMG
2012

Santos, Juliana Righi dos.
S237m Mortalidade e morbidade dos recém-nascidos de muito baixo peso no Hospital das Clínicas de 2004 a 2010 [manuscrito]. / Juliana Righi dos Santos. - - Belo Horizonte: 2012.
97f.: il.
Orientador: Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana.
Coorientador: Mário Dias Corrêa Junior.
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Recém-Nascido Prematuro. 2. Mortalidade. 3. Morbidade. 4. Hospitais. 5. Dissertações Acadêmicas. I. Viana, Maria Cândida Ferrarez Bouzada. II. Corrêa Junior, Mário Dias. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WS 410

Bibliotecária Responsável: Cibele de Lourdes Buldrini Filogônio Silva CRB-6/999

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Prof. Clélio Campolina Diniz

Vice-Reitora

Prof.^a Rocksane de Carvalho Norton

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Ricardo Santiago Gomes

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Renato de Lima dos Santos

Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Francisco José Penna

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Subcoordenadora do Centro de Pós-graduação

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Chefe do Departamento de Pediatria

Profa. Benigna Maria de Oliveira

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente

Profa. Ana Cristina Simões e Silva

Subcoordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente

Prof. Eduardo Araújo Oliveira

Colegiado

Ana Cristina Simões e Silva

Cássio da Cunha Ibiapina

Eduardo Araújo de Oliveira

Francisco José Penna

Ivani Novato Silva - Titular

Jorge Andrade Pinto – Titular

Lúcia Maria Horta Figueiredo Goulart

Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana

Marco Antônio Duarte

Marcos José Burle de Aguiar

Regina Lunardi Rocha

AGRADECIMENTOS

À Prof.^a Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana, pela dedicação, todos os ensinamentos e conhecimentos científicos, apoio incondicional em todos os momentos ao longo da construção dessa dissertação e por ter me ensinado a ter confiança e perseverança.

Ao Prof. Mário Dias Corrêa Junior que contribuiu para a realização do estudo.

À equipe do SAME.

Aos meus pais, pessoas maravilhosas, pelo amor incondicional. Especialmente, à minha mãe por todo apoio e torcida.

Aos meus familiares, tias, avó, afilhados, por compreenderem os momentos de ausência.

À Universidade Federal de Minas Gerais e ao Hospital das Clínicas, por me proporcionarem a oportunidade de estudo e crescimento profissional.

NOTA EXPLICATIVA

De acordo com as normas do Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, esta dissertação será apresentada em duas partes. A primeira, constituída dos seguintes tópicos: Introdução, Revisão da Literatura, Objetivos, Casuística e Métodos. A segunda engloba Resultados, Discussão e Conclusão e será apresentada sob a forma de artigo científico; e, por fim, os Comentários Finais.

RESUMO

Introdução: O progresso da ciência, principalmente na área da saúde, tem permitido que recém-nascidos cada vez mais imaturos e de pesos menores ao nascimento tenham maior sobrevida. Consequentemente, as possibilidades de ocorrerem morbidades aumentam e podem repercutir, inclusive, na vida adulta. **Objetivos:** conhecer a mortalidade e morbidade intrahospitalar dos recém-nascidos de muito baixo peso atendidos no Hospital das Clínicas - UFMG. **Métodos:** Os dados foram coletados retrospectivamente a partir de prontuários médicos dos RN com peso 500-1499 gramas, no período de janeiro/2004 a dezembro/2010 e foram submetidos à análise estatística descritiva, bi e multivariada. Verificou-se associação entre as variáveis independentes (características maternas e neonatais) e o desfecho, óbito, ao nível de significância estatística de 0,25 na bivariada e 0,05 na multivariada. Excluiu os pacientes com malformações maiores, aqueles com peso ao nascimento inferior a 500g e idade gestacional inferior a 24 semanas por estarem no limite de viabilidade no referido hospital além dos RN não nascidos no HC-UFMG ou transferidos de outras unidades. Os óbitos que ocorreram até 12h de vida foram excluídos na análise de morbidades. **Resultados:** No período estudado, nasceram 653 RN com peso ao nascimento inferior a 1500 gramas. Foram excluídos 77 pacientes por malformações, 12 com peso inferior a 500 gramas, 10 pacientes com idade gestacional inferior a 24 semanas, 2 partos domiciliares, 17 pacientes, cujos dados não foi possível obter (perdas, 2,6%), além de 36 óbitos ocorridos com até 12 horas de vida. Ao final, restaram 499 pacientes. A média e desvio padrão para idade gestacional foi de 30 semanas \pm 2,68 e para o peso, 1116g \pm 258. A mortalidade foi 22,24%. Os fatores de risco para óbito nessa população foram o peso ao nascimento e uso de aminas para tratamento de choque. **Conclusão:** O peso ao nascimento e uso de aminas foram preditores de mortalidade nessa população.

Palavras-chave: Prematuridade. Mortalidade. Morbidade. Recém-nascido de Muito Baixo Peso.

ABSTRACT

Introduction: the progress of science, especially in the area of health care, has allowed newborns increasingly immature and smaller birth weights to have higher survival. Consequently, the chances of morbidity occurring increase and can even affect adulthood.

Objectives: know the intra-hospital mortality and morbidity of very low weight newborns treated at Hospital das Clinicas -UFMG. **Methods:** data were collected retrospectively from medical records of newborns with weight 500-1499 grams, from January/2004 and December/2010 and were submitted to descriptive, bi and multivariate statistical analysis. There was an association between the independent variables (maternal and neonatal characteristics) and the outcome, death, at the level of statistical significance of 0.25 in the bivariate and 0.05 in the multivariate. It excludes patients with major malformations, those with birth weight lower than 500 g and gestational age less than 24 weeks because they were at the limit of viability in the referred hospital in addition to the infants not born in HC-UFMG or transferred from other units. Deaths that occurred up to 12h of life were excluded in the analysis of morbidities. **Results:** during the study period, 653 newborns with birth weight of less than 1500 grams were born. 77 patients were excluded by malformations, 12 weighing less than 500 grams, 10 patients with gestational age less than 24 weeks, 2 home births, 17 patients, whose data could not be obtained (losses, 2.6%), as well as 36 deaths occurring up to 12 hours. At the end, 499 patients remained. The mean and standard deviation for gestational age was 30 weeks \pm 2.68 and for weight 2.68 and 1116g \pm 258. Mortality was 22.24%. The risk factors for death in this population were the birth weight and use of amines to shock treatment. **Conclusion:** birth weight and amines use were predictors of mortality in this population.

Keywords: Prematurity. Mortality. Morbidity. Very Low Birth weight Newborn.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Revisão da literatura

Figura 1- Taxa de mortalidade infantil e seus componentes.....21

Artigo 1

Figura 1- Fluxograma dos pacientes objetos do estudo60

Artigo 2

Figura 1 - Fluxograma com detalhes de inclusão e exclusão dos recém-nascidos de extremo baixo peso ao nascer.....86

LISTA DE TABELAS

Artigo 1

Tabela 1 – Características maternas e neonatais da população estudada, %.....	63
Tabela 2 – Análise univariada de características perinatais e neonatais associadas à mortalidade nos RNMBP, 2004-10.....	65
Tabela 3 – Análise de Regressão Logística para avaliar fatores associados à mortalidade nos RNMBP, 2004 – 2010.....	66

Artigo 2

Tabela 1 - Características maternas e neonatais da população estudada - recém-nascidos de extremo baixo peso ao nascer (501 – 999g) no período de janeiro de 2004 a dezembro de 2010.....	87
Tabela 2: Análise univariada: variáveis que não tiveram associação à mortalidade em 173 recém-nascidos de extremo baixo peso ao nascer (501 – 999g) no período de janeiro de 2004 a dezembro de 2010.....	88
Tabela 3: Análise univariada: variáveis que tiveram associação à mortalidade em 173 recém-nascidos de extremo baixo peso ao nascer (501 – 999g) no período de janeiro de 2004 a dezembro de 2010.....	89
Tabela 4: Análise multivariada: fatores associados à mortalidade em 173 recém-nascidos de extremo baixo peso ao nascer (501 – 999g) no período de janeiro de 2004 a dezembro de 2010.....	90

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIG - Adequado para a Idade Gestacional

BVS - Biblioteca Virtual em Saúde

CIUR - Crescimento Intrauterino Restrito

CLAP - Centro Latino Americano de Perinatologia

CPAP - Continuous Positive Airway Pressure

DBP - Displasia Broncopulmonar

DMH – Doença da Membrana Hialina

DeCS - Descritores em Ciências da Saúde

EBP - Extremo Baixo Peso

ECN- Enterocolite Necrosante

EPIPAGE - Etude Epidémiologique sur les Petits Ages Gestationnels

EUA - Estados Unidos da América

FIO₂ - Fração Inspirada de Oxigênio

FIV - Fertilização *in vitro*

GIG - Grande para a Idade Gestacional

HC - Hospital das Clínicas

HPIV - Hemorragia Peri-intraventricular

IC - Intervalo de Confiança

ITU - Infecção do Trato Urinário

LPV – Leucoencefalomalácia

MOSAIC - Models of Organizing Access to Intensive Care for Very Preterm Births

NV - Nascidos Vivos

PCA - Persistência do Canal Arterial

PIG - Pequeno para a Idade Gestacional

RN – Recém-nascido

RNEBP – Recém-nascido de Extremo Baixo Peso

ROP – Retinopatia da Prematuridade

RNM - Ressonância Magnética

RNMBP – Recém-nascido de Muito Baixo Peso

RNPT – Recém-nascido Pré-termo

RNPTMBP – Recém-nascido Pré-termo de Muito Baixo Peso

SDR - Síndrome do Desconforto Respiratório

UFMG - Universidade Federal de Minas Gerais

US – Ultrassonografia

USTF - Ultrassonografia Transfontanelar

VM - Ventilação Mecânica

VON - *Vermont Oxford Network*

VPP - Ventilação com Pressão Positiva

WHO - *World Health Organization*

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO.....	14
Referências.....	16
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	18
2.1 Prematuridade causas e prevenção.....	18
2.2 Considerações sobre Mortalidade Infantil.....	20
2.3. Considerações sobre mortalidade e morbidade relacionadas à prematuridade.....	22
2.3.1. Sepses Neonatal.....	26
2.3.2. Enterocolite necrosante.....	27
2.3.3. Hemorragia peri-intraventricular.....	28
2.3.4. Leucoencefalomalácia.....	29
2.3.5. Doença da Membrana Hialina.....	30
2.3.6. Persistência do Canal Arterial.....	31
2.3.7. Displasia Broncopulmonar.....	32
2.4. Outras considerações.....	33
2.4.1. Comparação entre Estudos: importância e limitações.....	33
2.4.2. Modelos de Preditores de Mortalidade e Sobrevivência.....	34
2.4.3. Viabilidade Fetal.....	36
Referências	37
3 OBJETIVOS.....	46
3.1 Objetivo geral.....	46
3.2 Objetivos específicos.....	46
4 PACIENTES E MÉTODOS.....	47
4.1 Delineamento, população, local e período do estudo.....	47
4.1.1 Delineamento.....	47
4.1.2 População estudada.....	47
4.1.2.1 Critério de inclusão.....	47
4.1.2.2 Critério de exclusão.....	47

4.2 Amostra.....	48
4.3 Coleta de dados.....	48
4.4 Metodologia da revisão de literatura.....	50
4.5 Metodologia das referências.....	51
4.6 Análise estatística.....	51
4.7 Aspectos éticos.....	52
Referências.....	53
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	56
5.1 Original article: Outcome of inborn Very Low Birth Weight	
Referências.....	70
5.2 Original article: Outcome of Extremely birth weight infants (501 – 999g)	
Referências.....	83
6 COMENTÁRIOS FINAIS.....	91
ANEXO A.....	93
ANEXO B.....	95
ANEXO C.....	96
APÊNDICE	97

1 INTRODUÇÃO

A evolução da perinatologia e neonatologia, principalmente na assistência pré-natal, no uso de corticoterapia, nutrição, assistência ventilatória, terapia com surfactante e outros procedimentos resultou na melhoria da qualidade dos cuidados prestados à gestante e ao feto/recém-nascido, possibilitando uma maior sobrevivência de crianças muito imaturas e com peso ao nascimento cada vez mais baixo (1,2, 3).

O baixo peso ao nascer e prematuridade são os principais preditores de mortalidade e morbidade neonatal, tais como hemorragia intraventricular (HPIV), displasia broncopulmonar (DBP) e enterocolite necrosante (ECN) (4,5,6,7), podendo causar atraso de desenvolvimento neuropsicomotor, além de doenças na infância e vida adulta (8).

Segundo trabalho multicêntrico (9) realizado entre 1997 a 2004 nos Estados Unidos, as taxas de sobrevivência de prematuros foram cada vez maiores, aproximando-se a 8% nos neonatos com peso de nascimento inferior a 500 gramas, 50,8% para aqueles de 500 a 749g, 85,1% de 750 a 1000g e 97,6% para neonatos com peso entre 1000 e 1500g, notou-se um aumento significativo da incidência e gravidade das sequelas do neurodesenvolvimento relacionadas ao tratamento de neonatos prematuros e criticamente enfermos. Neonatos assistidos em longo prazo nos Centros de Tratamento Intensivo Neonatal tem prognóstico que podem gerar impacto importante em muitos aspectos da sociedade (10). Como a taxa de mortalidade vem caindo, focar em estratégias de intervenções pré-natais que possibilitassem a redução da morbidade especialmente as relacionadas à alteração cerebral é de suma importância. O acompanhamento dessas crianças também é necessário na detecção precoce de desordens de saúde a que esses prematuros sobreviventes estão sujeitos (11).

Mais de 50% dos óbitos de crianças menores de um ano são de recém-nascidos de muito baixo peso (RNMBP) (12), o que ocorre também no Brasil. Conforme dados do Datasus (2008) a taxa de mortalidade neonatal precoce foi 9,2 por mil nascidos vivos e a taxa da mortalidade infantil foi de 17,2 (13). A redução da incidência de nascimento de RNMBP ou a redução da mortalidade específica deste grupo levaria à redução da mortalidade infantil (14).

Nas últimas décadas a mortalidade neonatal precoce no Brasil contribuiu com pelo menos 50% das mortes infantis. A maioria dos óbitos neonatais acontece antes do 6º dia de vida, no período neonatal precoce, sendo que aproximadamente um quarto deles ocorre no primeiro dia de vida. Isto mostra uma ligação muito próxima entre os óbitos infantis e a

qualidade da assistência ao parto e nascimento. Como a prematuridade tem um importante papel na mortalidade infantil, sua monitorização e manejo adequados são de extrema importância para intervenções potencialmente efetivas para sua redução (15). Por isso a aquisição de dados perinatais e sua análise são importantes porque geram informações que, por sua vez, deverão resultar em intervenções.

A avaliação da mortalidade de recém-nascidos é importante do ponto de vista epidemiológico, pois mostra, indiretamente, a qualidade do atendimento ministrado nas Unidades Neonatais. A rotina mais complexa de coleta de dados em Neonatologia em países desenvolvidos é uma realidade (16), enquanto no Brasil existem poucos estudos (17). A avaliação periódica rotineira das estatísticas de mortalidade de prematuros e a sua comparação com as dos serviços de referência nacionais ou internacionais é um padrão a ser atingido. Avaliando criticamente a assistência ministrada e os resultados obtidos quanto à morbimortalidade dos RNMBP, ações devem ser implementadas, visando aumento da sobrevida, redução das complicações da prematuridade e melhora do prognóstico em curto e longo prazo (18).

Com este estudo, pretende-se conhecer a mortalidade e morbidade intra-hospitalar dos recém-nascidos de muito baixo peso atendidos no Hospital das Clínicas de 2004 a 2010 para que a partir desses conhecimentos metas sejam traçadas para melhorar assistência pré-natal, peri-natal e neonatal permitindo aumento da sobrevida, redução de complicações e melhora do prognóstico dessa população assistida.

REFERÊNCIAS

1. Fanaroff a. The NICHD neonatal research network: changes in practice and outcomes during the first 15 years. *Seminars in Perinatology* [Internet]. 2003 Aug [cited 2011 Jun 7]; 27(4):281–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0146000503000557>
2. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Stoll BJ, Verter J, 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. *Pediatrics* [Internet]. 2001 Jan 1 [cited 2010 Aug 23]; 107(1):e1–e1. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.107.1.e1>
3. Stoelhorst GMSJ, Rijken M, Martens SE, Brand R, den Ouden a L, Wit J-M, et al. Changes in neonatology: comparison of two cohorts of very preterm infants (gestational age <32 weeks): the Project On Preterm and Small for Gestational Age Infants 1983 and the Leiden Follow-Up Project on Prematurity 1996-1997. *Pediatrics* [Internet]. 2005 Feb [cited 2011 Apr 26]; 115(2):396–405. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15689337>
4. Basu S, Rathore P, Bhatia BD. Predictors of mortality in very low birth weight neonates in India. *Singapore medical journal* [Internet]. 2008 Jul; 49(7):556–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18695864>
5. Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, Fanaroff A a, Kilpatrick S, LaCorte M, et al. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999. *Pediatrics* [Internet]. 2002 Jul; 110(1 Pt 1):143–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12093960>
6. Darlow B a, Cust a E, Donoghue D a. Improved outcomes for very low birthweight infants: evidence from New Zealand national population based data. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* [Internet]. 2003 Jan; 88(1):F23–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1756011&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
7. Anthony S. Changes in perinatal care and survival in very preterm and extremely preterm infants in The Netherlands between 1983 and 1995. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* [Internet]. 2004 Feb 10 [cited 2011 Apr 26]; 112(2):170–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301211503003282>
8. Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, Fanaroff A a, Hack M. Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990s. *Pediatrics* [Internet]. 2005 Apr [cited 2011 Jul 7];115(4):997–1003. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15805376>
9. Mohamed MA, Nada A, Aly H. Day-by-day postnatal survival in very low birth weight infants. *Pediatrics* [Internet]. 2010 Aug [cited 2012 Mar 9];126(2):e360–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20624810>

10. Macdonald, M Mullett, M Seshia M. Neonatologia Fisiopatologia e Tratamento do Recém-Nascido. Guanabara Koogan (Grupo GEN) Rio de Janeiro, 2005.
11. Hack, M Weissman B. Catch-up Growth During Childhood Among Very Low-Birth-Weight Children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1996; 150(11):1122–9.
12. Arias E, MacDorman MF, Strobino DM, Guyer B. Annual summary of vital statistics-2002. *Pediatrics* [Internet]. 2003 Dec [cited 2011 Nov 1]; 112(6 Pt 1):1215–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14654589>
13. Indicadores de mortalidade DATASUS. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2010/matriz.htm#mort>. Acesso em 08 março 2012.
14. Original A. Atención de la salud en niños de muy bajo peso al nacer en Montevideo , Uruguay: comparación entre los sectores publico y privado a comparison between public and private sectors. *Jornal de Pediatria*. 2001; 77:313–20.
15. Silveira MF, Santos IS, Barros AJD, Matijasevich A, Barros FC, Victora CG. Increase in preterm births in Brazil: review of population-based studies. *Revista de saúde pública* [Internet]. 2008 Oct; 42(5):957–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18833394>
16. Duarte EC. Nascimentos pré-termo no Brasil entre 1994 e 2005 conforme o Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC) Preterm births in Brazil from 1994 to 2005 according to the Information System on Live Births (SINASC). *System*. 2009; 25(6):1267–75.
17. Mercer BM, Lewis B. Preterm labor and preterm premature rupture of the membranes: Diagnosis and Management. *Infectious Disease Clinics of North America*. 1997; 11(1):177–201.
18. Prigenzi MLH. Fatores de risco associados à mortalidade de recém-nascidos de muito baixo peso na cidade de Botucatu, São Paulo, no período Risk factors for mortality in very low birth- weight infants in the city of Botucaty , State of São Paulo, during the period 19. *Medicina*. 2008; 8(1):93–101.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Prematuridade: Causas e Prevenção

Segundo Simmons (2010) em todo mundo, nascem aproximadamente cerca de 13 milhões de prematuros e as complicações desses partos são a principal causa de mortalidade neonatal. O nascimento prematuro é diretamente responsável por cerca de um milhão de mortes neonatais por ano e é também um importante contribuinte para morbidades na criança e na vida adulta. As causas da prematuridade são multifatoriais, variam de acordo com a idade gestacional, e, provavelmente, são influenciadas por contextos geográficos e étnicos (1).

A prematuridade tem vários fatores de risco como peso pré-gestacional baixo, extremos de idade e estresse materno, trabalho extenuante, renda familiar baixa, tabagismo durante a gestação, ganho de peso insuficiente durante a gestação, hipertensão arterial, sangramento vaginal, infecções do trato urinário, ausência ou número insuficiente de consultas de pré-natal, ausência de um parceiro (2). As cesarianas eletivas podem ser um importante fator causador de prematuridade por iatrogenia, hospitalização prolongada podendo ainda ter impacto negativo sobre a amamentação e interferir em gravidezes posteriores (3).

Em países desenvolvidos, conforme dados de 2010, a taxa de sobrevivência é de somente 6% com 22 semanas, 26% com 23, 72% com 25 e superiores a 90% para aqueles prematuros com idade gestacional de 28 semanas, evidenciando que cada semana é fundamental tanto para aumento da sobrevivência como diminuição da morbidade (4). Pesquisa realizada nos Estados Unidos aponta queda da mortalidade de 23% no período de 1987 a 1988, e para 14% nos anos de 1999 a 2000 nos recém-nascidos cujo peso ao nascer estava entre 501-1500 gramas e de 66% para 45% naqueles entre 501-750 gramas (5). Estudo realizado por Duarte e Mendonça (2005), em quatro maternidades do Rio de Janeiro, no Brasil, encontrou taxa de mortalidade neonatal de 26%. Contudo, na América Latina, incluindo o Brasil, são poucos os estudos populacionais que permitem analisar criteriosamente a morbidade, mortalidade e intervenções recebidas pelos RNMBP (6,7).

Embora a mortalidade e a morbidade neonatal sejam consequência de uma relação íntima e complexa entre as variáveis biológicas, é importante destacar que fatores socioeconômicos, culturais e assistenciais à saúde devem ser considerados para a redução das significativas taxas de morbimortalidade neonatal dos países em desenvolvimento (8). As

taxas de sobrevivência de recém-nascidos retratam a excelência do atendimento pré-natal, dos cuidados ministrados durante o trabalho de parto e a infraestrutura para o cuidado neonatal nas diferentes regiões e países do mundo. Espera-se que os países mais ricos tenham menores taxas de mortalidade (9).

Numa revisão foram observadas intervenções com qualidade de evidência elevada e recomendadas a serem seguidas que poderiam resultar em melhorias para RNMBP e prematuros em países em desenvolvimento a seguir:

- às que previnem nascimentos prematuros: cessação imediata do tabagismo e uso de progesteronas
- às que melhoram a sobrevivência de RNPT: uso de corticoterapia antenatal, antibióticos para ruptura prematura de membranas, suplementação com vitamina K após o nascimento, manejo adequado da sepse neonatal e pneumonia, demora no clameamento do cordão umbilical ao nascimento, uso de O₂ a 21% na reanimação neonatal em sala de parto (VS oxigênio a 100%), hospitais com enfermaria mãe canguru, uso de leite materno precoce, cuidados para evitar hipotermia, utilização do surfactante, uso de CPAP para síndrome do desconforto respiratório (10).

Foix-L'He'lias *et al* (11), através do estudo de coorte *Etude Epidémiologique sur les Petits Ages Gestationnels* (EPIPAGE), concluíram em uma grande população de crianças prematuras que a utilização da corticoterapia pré-natal reduz a mortalidade neonatal principalmente naqueles neonatos com idade gestacional inferior a 28 semanas de gestação, em 1997 com seguimento de 5 anos. Encontraram também melhor desenvolvimento neuropsicomotor de crianças entre 28 e 32 semanas de idade gestacional cujas mães usaram corticoterapia antenatal, o que não foi observado em crianças com idade gestacional menor.

Lehtonen *et al* utilizando o PERFECT (*Preterm Infant Study Performance, Effectiveness and Costs of Treatment Episodes*) estudaram os efeitos do nível de cuidados hospitalares e hora do nascimento na mortalidade e morbidade de recém-nascidos menores que 32 semanas e 1,5kg, além do custo/eficácia dos cuidados. Observaram que crianças que nasceram em hospitais de nível de cuidados secundário, apresentaram maior mortalidade em relação as que nasceram em hospitais de nível terciário. O horário de nascimento também teve influência num pior resultado: crianças que nasceram à noite, em hospitais de pequeno porte, tiveram maior mortalidade. O custo médio de anos de vida ajustados pela qualidade foi de 19.245 libras por quatro anos de idade. O custo/eficácia poderia ser melhorado se houvesse redução das morbidades em longo prazo (12).

Considerando prevenção para morbidades neonatais e estudando a melhor via de parto para os RNPTMBP, Manogura *et al* (13) concluíram que a cesariana não melhorou a sobrevivência desses RN em relação à via vaginal. E houve dúvida se no CIUR a melhor via de parto seria a cesariana, já que esses RN não toleram muito as contrações uterinas. Contudo, há necessidade de mais trabalhos para corroborar essa hipótese.

Também estudando via de parto, Cande *et al*, num estudo de base populacional nos Estados Unidos para pesquisar a tendência da cesárea em gestações pré-termo e associação com mortalidade perinatal, atentaram que houve um aumento importante do número de cesáreas como tipo de parto para prematuros de 1990 a 2004, de 50,6%, 40,7% e 35,8% em 24-27, 28-33 e 34-36 semanas respectivamente. Esse aumento reduziu número de natimortos em 5,8% e diminuiu mortes perinatais desses prematuros (11,4% para os de 24 a 27 semanas, 4,9% nos prematuros de 28 a 33 semanas e 0,6% nos de 34 a 36). Houve uma queda de 20,2% em prematuros nascidos mortos de 1990 a 2004 e o maior declínio ocorreu de 34 a 36 semanas. Um padrão análogo de queda foi notado para os óbitos neonatais e perinatais. Maior taxa de cesariana contribuiu para diminuição da mortalidade neonatal apenas nas gestações muito prematuras (24-27 semanas), pois nas gestações de 28 a 33, e 34 a 36 semanas ocorreu discretos aumentos na mortalidade neonatal o que poderia ser influenciado por uma maior prevalência de doenças maternas crônicas e condições obstétricas de alto risco nessa população como indicação de cesárea. Concluiu-se que mais pesquisas devem ser realizadas para confirmar os efeitos benéficos da cesariana nos prematuros (14).

Como visto, embora muitas intervenções para prevenção da prematuridade tenham sido avaliadas, poucas têm evidência de alta qualidade para diminuir o nascimento pré-termo. Portanto mais investigações nesse sentido são necessárias para melhor compreender as causas específicas que determinam o parto prematuro, desenvolver estratégias de prevenção adequadas, eficazes e intervenções que realmente melhorem a saúde do recém-nascido pré-termo (1).

2.2 Considerações sobre Mortalidade Infantil

O coeficiente de mortalidade infantil, que corresponde aos óbitos de menores de um ano em relação ao total de nascidos vivos é um dos indicadores de saúde e de desenvolvimento socioeconômico, podendo ser dividido nos seguintes componentes:

mortalidade neonatal precoce (0 a 6 dias), neonatal tardia (7 a 27 dias) e pós-neonatal (28 a 364 dias) (15).

O quarto objetivo de desenvolvimento do milênio implica na redução da mortalidade infantil em dois terços até o ano de 2015, a partir do ano base de 1990. Países de renda média terão de reduzir drasticamente as mortes neonatais para atingí-lo, principalmente, se consideramos que a mortalidade neonatal é frequente entre os recém-nascidos com muito baixo peso (16). A taxa de mortalidade entre crianças com MBP em 2006 foi 240,4 por 1.000 nascidos vivos nos Estados Unidos da América (EUA) (17).

A mortalidade infantil no Brasil, mesmo estando em queda, ainda é um importante desafio para a Saúde Pública. Os níveis atuais além de terem importantes desigualdades regionais e dentro das cidades ainda são elevados e incompatíveis com o desenvolvimento do País. A taxa de 17,2/1000 nascidos vivos (2008) é aproximadamente três a seis vezes maior do que a de países como o Japão, Canadá, Cuba, Chile e Costa Rica, que apresentam taxas entre 3 e 10/1000 nascidos vivos (18).

Entre 1990 e 2007, a redução média anual da taxa de mortalidade infantil no Brasil foi de 4,8% ao ano, principalmente devido ao componente pós-neonatal (28 dias a um ano de vida incompleto) que apresentou maior tendência de queda (7,3% ao ano). Já o componente neonatal precoce (0 a 6 dias de vida) obteve menor tendência de queda, 3,1% ao ano (Figura 1).

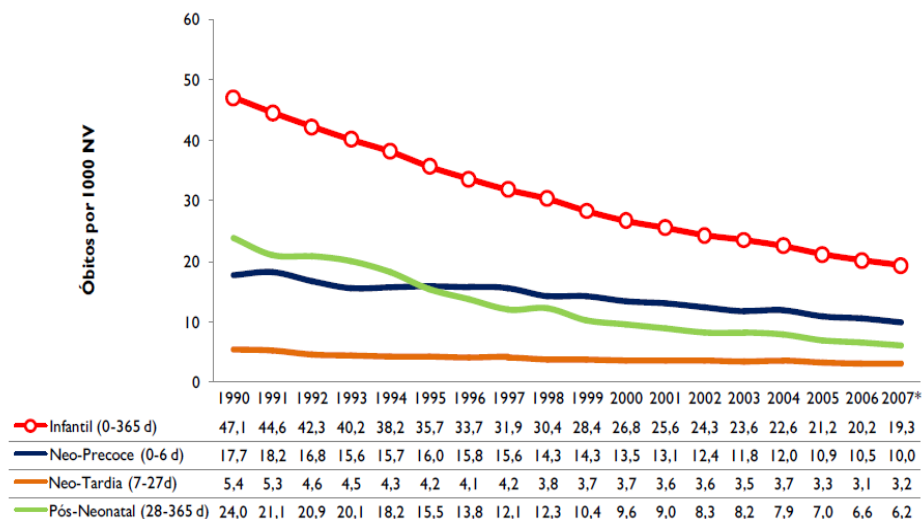


Figura 1. Taxa de mortalidade infantil e seus componentes. Brasil, 1990 – 2007

*Fonte: Coordenação Geral de Informações e Análise Epidemiológica, Departamento de Análise de Situação de Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde – CGIAE/DASIS/SVS/MS

A partir do final da década de 80, o principal componente da mortalidade infantil em termos proporcionais passou a ser a mortalidade neonatal (0 a 27 dias de vida) representando cerca de 60% a 70% da mortalidade infantil em todas as regiões do Brasil.

Segundo dados da Unicef de 2010 a taxa de mortalidade neonatal brasileira vem mantendo níveis elevados, 12/1000 nascidos vivos (NV), quando comparada à taxa de outros países (2010), como Argentina (7/1000), Chile (5/1000), Canadá (4/1000) e França (2/1000) (19,20). Há estreita associação entre a mortalidade infantil e assistência ao parto e nascimento já que a maioria dos óbitos neonatais ocorre no período neonatal precoce e cerca de um quarto ocorre no primeiro dia vida. As ações necessárias para o controle da mortalidade neonatal são ainda pouco sistematizadas no âmbito nacional, necessitando uma mobilização e priorização na agenda dos gestores da saúde. A mortalidade neonatal está associada a causas evitáveis, vinculadas não só ao acesso e utilização dos serviços de saúde como também qualidade da assistência pré-natal (21).

As afecções perinatais (prematuridade, doença da membrana hialina, enterocolite necrosante, infecções específicas desse grupo e asfixia) são a primeira causa de morte nas crianças menores de 5 anos (22). Como 98% dos partos brasileiros são hospitalares e 88% são atendidos por médicos a asfixia é uma causa de mortalidade com grande potencial de prevenção (23).

Já que o componente neonatal precoce responde pela maior parte dos óbitos neonatais, e há relação muito próxima desses com a assistência ao parto e nascimento é necessário consolidar a organização da atenção perinatal no País, desde a saúde da mulher e planejamento familiar, à regionalização, integração e hierarquização da assistência entre o pré-natal e a assistência ao parto, bem como avançar na qualidade do cuidado e acesso aos serviços para que haja diminuição da mortalidade infantil (24).

2.3 Considerações sobre mortalidade e morbidades relacionadas à prematuridade

Aproximadamente, 11,72% dos nascimentos nos Estados Unidos foram pré-termo em 2011 (25). Embora os RNMBP e RNEBP correspondam a somente 1,5% e 0,7% respectivamente dos nascidos vivos, esses recém-nascidos contribuem desproporcionalmente para a morbidade neonatal e geram altos custos de cuidados em saúde. Um exemplo é que nos EUA, 40% dos casos de paralisia cerebral diagnosticados a cada ano ocorrem em crianças com muito baixo peso (26).

Os riscos de complicações e doenças relacionadas à prematuridade extrema crescem à medida que sobrevivem prematuros de extremo baixo peso e baixa idade gestacional, com consequente aumento do tempo de internação, custo da assistência e ônus financeiro, social e emocional para a família (27).

A taxa de mortalidade e morbidade não são induzidas apenas pelo peso e idade gestacional ao nascer. O nível de cuidado hospitalar é um importante fator na morbidade neonatal, pois crianças de alto risco têm maiores taxas de mortalidade quando nascidas fora de hospitais com níveis mais especializados de atendimento (28).

Saigal *et al* ponderam que as taxas de sobrevida melhoraram muito nos últimos anos para pacientes de viabilidade limítrofe, porém esses recém-nascidos permanecem em risco de desenvolver uma grande variedade de complicações, não somente no período neonatal, mas também na infância, adolescência e vida adulta. A probabilidade de morbidade é inversamente proporcional à idade gestacional, porém não há idade gestacional que seja totalmente isenta de riscos. Deficiência no desenvolvimento neurológico e problemas recorrentes de saúde tornam-se aparentes já na primeira infância. Ponderando complicações em longo prazo, é justificado estabelecer se prematuros têm maior risco para doenças cardiovasculares e distúrbios metabólicos relacionados a seu pequeno tamanho ao nascimento e subsequente recuperação rápida no crescimento (*catch-up*) (29).

Num estudo realizado em vários países da Europa foi pesquisado o impacto em morbidades e mortalidade em neonatos com crescimento intrauterino restrito. Concluiu-se que os recém-nascidos com percentil <25 tiveram maior mortalidade comparando-se com os de P50, 75 e 90 de peso ao nascimento e tiveram maior incidência de displasia broncopulmonar: 30,4% (P10) versus 9,3% em pacientes com $P \geq 90$. Não houve diferença em relação à incidência de leucoencefalomalácia e HPIV entre os grupos (30).

Darlow *et al* compararam a sobrevida e morbidades em curto prazo de RNMPB de 1986 e 1998 – 1999. Foi observado aumento da sobrevivência de 81,8 para 90,3%. O uso de corticoide antenatal aumentou de 58 para 80% e houve diminuição da incidência, em 1998-1999, quando comparada com 1986, de várias morbidades como a dependência ao uso de oxigênio após 28 dias e após 36 semanas de idade gestacional corrigida, hemorragia peri-intraventricular grau I (8% versus 24% respectivamente), hemorragia peri-intraventricular grau II-III (5% v 11%) e retinopatia da prematuridade estágio 3 e 4 em menores que 1000 gramas (6% v 13%), concluindo que a perspectiva para esses pacientes na Nova Zelândia vêm melhorando desde 1986 (31).

Horbar *et al* utilizaram o *Vermont Oxford Network Database* (VON) para identificar as mudanças na prática clínica e os resultados dessas nos pacientes de muito baixo peso (RNMBP) de 1991 a 1999. Grandes alterações não só nos cuidados obstétricos, como neonatais para os RNMBP ocorreram durante a década de 90. Essas mudanças foram associadas a uma diminuição significativa da mortalidade e pneumotórax entre 1991 a 1995. De 1995 a 1999, a mortalidade permaneceu relativamente constante enquanto a média de pneumotórax continuou diminuindo. O número de casos de hemorragia peri-intraventricular caiu significativamente nesses nove anos de estudos. Muitas mudanças na prática médica ocorreram nessa década, mas o uso de corticoide antenatal e surfactante exógeno foram importantíssimos na diminuição da mortalidade e morbidade dos referidos pacientes durante a primeira metade da década. O uso de corticoide antenatal aumentou de 24 para 72% em 1991 e 1999, respectivamente. Essa terapia para a mulher com risco de parto prematuro melhorou a sobrevida destas crianças, e reduziu o risco de desenvolvimento de desconforto respiratório, mortalidade e hemorragia intraventricular. O uso do surfactante melhorou a sobrevida e diminuiu o risco de pneumotórax (32).

Também utilizando a rede Vermont, foi realizado de 2004 a 2007, um estudo para comparar sobrevivência e morbidade de RNMBP em toda Irlanda. Não houve diferença na incidência de HPIV grave entre os centros da Irlanda e grupo VON (5% VS 6% respectivamente). Taxas para a doença pulmonar crônica variaram de 15 a 21% na Irlanda com 24 a 28% no VON, enquanto as taxas de sepse tardia foram praticamente o dobro nos centros da Irlanda (25-26% VS 12-13% no grupo VON). A análise comparativa dos resultados clínicos foi fundamental para a melhoria da qualidade dos serviços (33).

Em estudo realizado no Brasil, nos anos 90, Melo *et al* descreveram a média de sobrevida dos RNMBP, assim como os fatores presentes no nascimento associados com essa sobrevida, num período de 10 anos, em uma maternidade particular de São Paulo. De janeiro de 1991 a dezembro de 2000 nasceram 963 crianças, com peso de nascimento de 500 a 1499 gramas, sem anomalias congênitas, que foram acompanhadas até a alta. As características dos pacientes foram: peso de nascimento de 500–999 g (38%), idade gestacional ≤ 27 semanas (32%), realização de pré-natal (100%), pequeno para a idade gestacional (39%), gestação múltipla (22%), sexo masculino (52%). De acordo com o peso de nascimento, 500–749, 750–999, 1000–1249 e 1250–1499 g, a média de sobrevida em 1991 foi, respectivamente, 0, 6, 60 e 80% aumentando para 15, 71, 93 e 96% em 2000. Com referência à idade gestacional de 24–25 semanas, 26–27 semanas e 28–31 semanas, em 1991, a sobrevida foi 0, 0 e 57%, e em 2000, aumentou para 44, 74 e 82%. A melhoria das taxas de sobrevida foi associada ao

aumento do peso de nascimento, maior idade gestacional, sexo feminino e ano de nascimento. Nos anos 90, a taxa de sobrevivência melhorou conforme o ano de nascimento dos RNMBP, principalmente em pacientes do sexo feminino, com peso de nascimento ≥ 750 g e idade gestacional ≥ 26 semanas (34).

Lemos *et al* observaram uma diminuição da mortalidade em RNPTMBP assistidos em centros participantes do *National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network* (NIHCD), em 1996 comparado com 1991. Essa redução aconteceu principalmente em crianças cujo peso de nascimento era inferior a 1000 gramas. A síndrome do desconforto respiratório permaneceu como a doença pulmonar aguda mais comum, embora tenha havido uma redução de 20% quando comparado ao coorte de 1991. O maior uso dos esteroides antenatal (20% em 1991 para 71% em 1996) poderia explicar, em parte, a redução da mortalidade e a menor incidência de desconforto respiratório. Não houve mudança na incidência de enterocolite necrosante comprovada ou doença pulmonar crônica grave, e ocorreu aumento do uso de surfactante (1991, 46% e 1996, 52%). Outra morbidade preocupante nessa população de muito baixo peso foi o crescimento pós-natal deficiente. Em 1996, o crescimento inadequado estava presente em 99% das crianças com menos de 1000 gramas ao nascimento, similar a 1991, que foi de 98%. Priorizar o suporte nutricional para estes pacientes continua sendo um desafio, em parte, pela gravidade das doenças e extrema imaturidade dos órgãos encontrados nesta população. Pesquisas adicionais com referência de novas estratégias para a melhora da nutrição enteral e parenteral são necessárias (35).

Estudo para analisar a evolução perinatal em gestações complicadas por diferentes distúrbios hipertensivos comparou quatro grupos de pacientes: hipertensão crônica, hipertensão na gestação, pré-eclâmpsia e hipertensão crônica complicada com pré-eclâmpsia com o grupo controle (gestantes sem hipertensão). Foi observado que a idade gestacional e a média de peso e percentil ao nascimento foram significativamente menores no grupo das pacientes hipertensas. No grupo hipertenso houve aumento do percentual de prematuridade, maior número de pacientes pequenos para a idade gestacional e também maior ocorrência de RNMBP e RBNP em relação às gestantes com pressão arterial normal. As taxas de mortalidade fetal e neonatal e morbidades perinatais foram maiores naquelas com distúrbios hipertensivos em relação ao grupo controle (36).

Conforme explicitado acima os recém-nascidos de muito baixo peso que nascem com peso inferior a 1.500 gramas estão sujeitos a apresentar diversas morbidades: enterocolite necrosante, asfixia perinatal, síndrome do desconforto respiratório (SDR), hemorragia intra/periventricular, infecções, entre outras. O tempo de hospitalização desses pacientes é

prolongado e, frequentemente, eles evoluem com complicações como doença pulmonar crônica, sequelas neurológicas, retinopatia da prematuridade, distúrbios do crescimento. Essas condições os deixam mais vulneráveis ao óbito (37) e caso sobrevivam, há alterações no seu desempenho global em idades posteriores.

A seguir, são descritas algumas morbidades e seus possíveis efeitos no recém-nascido.

2.3.1 Sepses neonatal

A sepsis neonatal é uma complicação frequente para o RNMBP e importante causa de morbidade e mortalidade neonatal. Esses RN estão mais expostos à infecção, por terem seu sistema imunológico e barreira da pele mais imaturos, além de serem mais submetidos a terapêuticas e propedêuticas invasivas (38).

Num estudo sobre candidíase neonatal em recém-nascidos de extremo baixo peso (RNEBP), foi observado que recém-nascidos (RN) com candidíase tiveram pior desenvolvimento neurológico e maior mortalidade (39). Manzoni, num estudo sobre associação de retinopatia da prematuridade e sepsis, observou que a sepsis fúngica (mas não bacteriana) é associada significativamente ao desenvolvimento de retinopatia da prematuridade (ROP) grave nos RNEBP, o que não foi encontrado nos RN com peso de 1000 a 1500g (40).

A sepsis tardia continua sendo uma complicação importante e potencialmente letal nos RNMBP. Além disto, influencia outras morbidades, aumenta o tempo de internação hospitalar e as taxas de mortalidade. Crianças com cateteres centrais de duração prolongada e retardo de início de alimentação enteral apresentam maior risco de sepsis tardia. O uso de ventilação mecânica (VM) também é fator associado à maior taxa de infecção (41).

Numa revisão sobre sepsis neonatal no *Yale-New Haven Hospital* (YNHH), observou-se que os patógenos e os resultados associados à sepsis neonatal vêm mudando continuamente de 1928 a 2003. Durante todo o decorrer do período houve aumento significativo de sepsis causada por espécies comensais, organismos presentes na pele e flora intestinal, como *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus coagulase* negativo, e espécies de *Candida*, especialmente em prematuros, associado a uso de cateter central, nutrição parenteral e ventilação mecânica prolongada, bem como diminuição da sepsis causada por *Streptococo* do grupo B e *Escherichia coli*. Nesse estudo foi notada também uma diminuição da mortalidade relacionada à sepsis de 87% em 1928 a 3% em 2003 (42).

Um trabalho realizado em Israel de 1995 a 1998 observou que a sepse de início tardio continua a ser uma importante causa de morte, morbidade e de sequelas em longo prazo; a incidência para crianças com peso de nascimento de 1500 gramas varia entre 16 e 30%, enquanto nos neonatos abaixo de 1000 gramas se aproxima de 50% com alta taxa de letalidade (43). Já um estudo realizado na Noruega observou uma incidência e letalidade reduzida de sepse para os prematuros extremos que receberam alimentação enteral precoce utilizando o leite humano (44). Em um estudo realizado em Israel nos RNMBP nascidos de 1995 a 2005, foi observada associação de sepse precoce com hemorragia intraventricular grave, ROP grave e DBP, além de maior risco de mortalidade (45). Stoll *et al.* também identificaram sepse de início precoce associado ao aumento de morbidades, como síndrome do desconforto respiratório, DBP, HPIV grave e leucomalácia. Com o uso progressivo de profilaxia para infecção por *Streptococo* do grupo B no periparto, houve uma diminuição da prevalência desse patógeno na sepse precoce (42,46).

2.3.2 Enterocolite necrosante

A enterocolite necrosante (ECN) é uma importante causa de morbidade e mortalidade em prematuros, afetando de 4% a 13% de crianças de muito baixo peso ao nascer (47). A incidência varia entre as instituições e dentro de cada instituição, ao longo do tempo, ocorrendo em surtos, o que sugere transmissão entre os pacientes. A incidência de ECN varia inversamente com a idade gestacional (47,48). A precocidade do diagnóstico, o pronto início e o tipo de tratamento podem influenciar na evolução do paciente. (49,50).

Há uma estimativa de que 20 a 40% das crianças que apresentam ECN necessitarão de cirurgia. A taxa de letalidade cirúrgica é alta aproximando-se de 50%, sendo maior nos pacientes mais prematuros. As complicações no pós-operatório incluem deiscência de ferida, abscessos intra-abdominais, bridas com obstruções intestinais e síndrome do intestino curto. ECN está associada a maior risco de pior desenvolvimento neurológico (51). Stoll *et al.* relatam associação de enterocolite com maior déficit de crescimento, paralisia cerebral, deficiência auditiva e visual com 18 a 22 meses de idade gestacional corrigida (52).

Em estudo multicêntrico realizado em RNEBP, observou-se que pacientes submetidos à cirurgia para tratamento de ECN apresentavam maior risco de atraso importante de crescimento e déficit de desenvolvimento neurológico, além de maior gravidade da doença (53). Hunter *et al.* em estudo publicado em 2008 corroboram a hipótese de que a enterocolite

não só provoca aumento de mortalidade quanto significativas alterações no crescimento e desenvolvimento dos sobreviventes em longo prazo (54).

Numa revisão sistemática de estudos observacionais publicada em 2007, os autores concluíram que pacientes com ECN apresentavam risco de paralisia cerebral, deficiência visual grave e cognitiva significativamente maior em relação aos que não apresentaram a doença. E os pacientes sobreviventes que tiveram a doença confirmada (estágio II) tinham maior risco de comprometimento neurológico especialmente se precisaram de cirurgia (55).

Num artigo sobre a morbidade de pacientes submetidos à cirurgia para tratamento de enterocolite necrosante, foi observado que a média de sobrevivência de 30 dias após a cirurgia foi de 71% nos pacientes com menos de 1500 gramas ao nascimento. A sepse fulminante por necrose pan-intestinal foi a principal responsável pela morte precoce. As mortes que ocorreram após 30 dias de pós-operatório se deveram à síndrome do intestino curto, sepse e HPIV. A mortalidade após dois anos de acompanhamento aumentou em 50%. As complicações tardias incluíram hérnia incisional e obstrução por bridas. Os autores concluíram que a ECN impacta morbidades e mortalidade em recém-nascidos prematuros de forma considerável (56).

Em artigo de revisão, Bell *et al* estudaram o aporte hídrico restrito e liberal na prevenção de morbidade e mortalidade de prematuros. Os autores inferiram que o mais prudente seria cuidado na restrição hídrica, de tal forma que as necessidades fisiológicas fossem satisfeitas sem desidratação excessiva. Com essa prática pode-se esperar diminuir os riscos de persistência do canal arterial e enterocolite necrosante sem um aumento significativo de eventos adversos (57).

2.3.3 Hemorragia peri-intraventricular

O peso ao nascer inferior a 1500g e idade gestacional menor que 32 semanas são fatores de risco à HPIV e esses RN são mais propensos a apresentarem sequelas, como paralisia cerebral, deterioração intelectual, convulsões, cegueira e surdez (58).

HPIV é um importante preditor de mortalidade e de resultados adversos no desenvolvimento neurológico. Ocorre em 20-25% dos recém-nascidos prematuros de muito baixo peso, estando associado a sequelas significativas em curto e longo prazo (59). No período neonatal, as crianças com HPIV apresentam maior risco de desenvolvimento de hidrocefalia pós-hemorrágica, convulsões e leucomalácia. Pacientes com HPIV grau III e IV

podem evoluir com paralisia cerebral e retardo mental e nos que são diagnosticados com grau mais leve da doença (grau I e II) pode ocorrer alterações no desenvolvimento neurológico. Sua incidência é inversamente proporcional à idade gestacional e peso ao nascimento (59).

Murphy *et al* mostraram que as mudanças ocorridas nos cuidados perinatais e neonatais têm contribuído para redução da incidência da hemorragia ventricular nos prematuros de muito baixo peso de 40-50% nos anos 70 e 80 para 20-25% nos anos 90. Entretanto, a década de 90 trouxe um aumento da sobrevivência de prematuros extremos (peso de nascimento menor que 750 gramas) os quais têm um alto risco de desenvolver hemorragia intraventricular grave e, conseqüentemente, apresentar dilatação ventricular pós-hemorragia cerebral elevando apreciavelmente a morbidade desses prematuros. Mais de 90% dessas crianças terão incapacidade neuropsicomotora. Embora se tenha observado que a incidência geral da hemorragia intraventricular não tem mudado muito ultimamente, a gravidade das lesões tem aumentado, resultando maior morbidade e mortalidade em prematuros extremos. Pacientes com hemorragia grau I e II raramente evoluem com dilatação ventricular que requeiram intervenção cirúrgica. Encontrar estratégias que previnam as hemorragias intraventriculares graves terão grande impacto na prevenção da dilatação ventricular pós-hemorragia e necessidade de intervenção cirúrgica, fundamental no manejo dos recém-nascidos de muito baixo peso, especialmente, os prematuros extremos (60).

2.3.4 Leucoencefalomalácia

A leucoencefalomalácia periventricular (LPV) é a forma predominante de injúria cerebral em prematuros que causa paralisia cerebral e déficits cognitivos. A melhora da sobrevivência de prematuros (acima de 90% na população de RNMBP, nos EUA) tem aumentado a incidência dessa doença nos últimos tempos fazendo com que 5 a 10% dessa população de RNMBP sobrevivente apresentem defeitos motores importantes e 25 a 50% evoluam com déficits sensoriais, cognitivos e comportamentais secundários à LPV (61).

Dependendo da gravidade e localização das lesões da LPV, a apresentação clínica pode variar de diplegia espástica à diminuição do campo visual e dano cognitivo (59).

A necrose da substância branca periventricular é mais frequente em pré-termos, que precisam de suporte ventilatório prolongado, e a dilatação ventricular, quando presente, é mais notável do que a necrose focal (62).

Os problemas observados no seguimento do pré-termo extremo são definidos dependendo das características da lesão isquêmica que ocorre na substância branca. O dano

difuso da substância branca periventricular está associado a déficit comportamental e cognitivo, enquanto a lesão necrótica focal da LPV relaciona-se à paralisia cerebral (62).

Apneias persistentes, choque séptico com hipotensão sistêmica, hipocapnia, acidose importante, persistência de canal arterial e cardiopatia congênita grave que cursa com débito sistêmico baixo são exemplos de situações que se associam com LPV (63).

Portanto a leucomalácia é uma importante morbidade neurológica na população de RNMBP causando não só paralisia cerebral sob a forma de paraplegia e tetraplegia mas também retardo mental e epilepsia (64). Aproximadamente 25% dos recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 1.500 g e que recebem alta apresentam déficit motor permanente moderado ou grave, como diplegia espástica; na idade escolar, 25 a 50% das crianças que tiveram diagnóstico de LPV manifestam déficit cognitivo e de aprendizado (65).

2.3.5 Doença da membrana hialina

A síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido ou doença da membrana hialina é causada pelo déficit do surfactante alveolar e à imaturidade estrutural dos pulmões, complicada pela imaturidade de múltiplos órgãos e má-adaptação do RN à vida extrauterina. Como a maturação pulmonar fetal tem associação com a idade gestacional, tanto a incidência quanto a gravidade da doença estabelecem relação direta com o grau da prematuridade (66).

Os progressos no conhecimento das fases que envolvem a maturação do pulmão fetal, nas últimas décadas, permitiram o desenvolvimento de medidas mais efetivas na prevenção e tratamento da doença, como a corticoterapia antenatal e o uso pós-natal do surfactante exógeno (67). Houve melhora importante nos cuidados de suporte, em especial, na assistência ventilatória. Apesar desses progressos, a incidência de complicações decorrentes da patologia, do tratamento ou da própria prematuridade, ainda é elevada, destacando-se a displasia broncopulmonar e a hemorragia peri-intraventricular. Portanto, a SDR continua sendo a maior patologia respiratória no período neonatal e, tanto os óbitos como as complicações ocorrem, em geral, durante a fase aguda da doença. A estratégia ventilatória desses neonatos é complexa, pois além da insuficiência respiratória, eles apresentam variados graus de disfunção de múltiplos órgãos. Por isso, a monitorização contínua e a instituição precoce da terapêutica adequada são fundamentais. É necessário evitar os grandes riscos de iatrogenias, e sempre lembrar de antecipar e prevenir as possíveis complicações da própria doença e da prematuridade (68).

Wilson-Costelo *et al* compararam os resultados pré e pós do uso do surfactante exógeno e demonstraram que houve aumento da sobrevivência de 49% para 67%, mas a morbidade neonatal aumentou após sua introdução, incluindo aumento da incidência de sepse, leucomalácia peri-intraventricular e doença pulmonar crônica (26).

Estudo da Rede Brasileira de Pesquisa Neonatais realizado em 2001 observou que 63% das mães utilizaram pelo menos uma dose de corticoide antenatal. Já a incidência de doença de membrana hialina foi 46,7% naquelas crianças cujas mães receberam a droga e 50,8% nas crianças cujas mães não receberam (69).

2.3.6 Persistência do canal arterial

A Persistência do Canal Arterial (PCA) surge quando não há o fechamento fisiológico do canal e pode estar associado à percentual maior de morbidades como displasia broncopulmonar, enterocolite necrosante e hemorragia peri-intraventricular (70).

Os sintomas incluem presença do sopro cardíaco, precórdio hiperdinâmico, taquicardia e aumento da amplitude de pulso (71). O quadro clínico varia com a idade gestacional do recém-nascido (72). A persistência do canal arterial (PCA) aumenta o shunt esquerda-direita, o que faz crescer o fluxo sanguíneo pulmonar levando a edema pulmonar e agravamento do estado geral cardiopulmonar. Esse shunt aumentado pode estender o risco de HPIV, ECN e morte (73).

A mortalidade está diretamente relacionada aos canais arteriais com repercussão hemodinâmica e o tratamento pode ser medicamentoso (indometacina ou ibuprofeno) ou cirúrgico (74).

Um estudo de base populacional em RNMBP mostrou que a presença de PCA estava associada ao risco aumentado de ECN, o que não foi comprovado com o uso de indometacina. (75). Na revisão Cochrane (2008) sobre fechamento cirúrgico profilático do canal arterial, observou-se que a cirurgia profilática não diminuiu a mortalidade ou incidência de DBP em RNEBP. Houve redução significativa da ECN estágio II e III (76).

2.3.7 Displasia Broncopulmonar

A displasia broncopulmonar (DBP) é a doença respiratória crônica mais comum entre os prematuros. Sua incidência varia de acordo com a sobrevivência desses neonatos (50% em crianças com menos de 750 gramas e 15% dos maiores que 1000 gramas) e envolve alta mortalidade e morbidade. A prevenção é o melhor tratamento, ou seja, minimizar a extensão das lesões com uso de surfactante, tratamento da persistência do canal arterial, ventilação não invasiva, assistência ventilatória adequada evitando hiperóxia, uso de esteroides pré-natal, melhora da nutrição e tratamento de infecções (77).

Em estudo questionando se a DBP contribui para a ocorrência de paralisia cerebral em pacientes com menos de 28 semanas de gestação, os autores deduziram que a displasia grave na qual os pacientes recebem suplementação de oxigênio por ventilação mecânica com 36 semanas de idade gestacional pós-corrigida estava associada a um risco quase seis vezes maior de quadriparesia e quatro vezes maior de disparesia. Já a displasia mais leve, na qual o paciente não está em uso de ventilação mecânica com 36 semanas, não teve associação significativa com nenhum tipo de paralisia cerebral (78).

Farooqi *et al*, num estudo para determinar o impacto de morbidades como displasia broncopulmonar, injúria cerebral e retinopatia grave em crianças nascidas com menos de 26 semanas de idade gestacional observaram que a ROP grave e a lesão cerebral são preditores independentes para o risco de morte ou deficiência grave aos 11 anos de idade (79).

Embora a frequência da doença não tenha reduzido nas últimas décadas, o avanço no tratamento de RN com insuficiência respiratória tem atenuado a sua gravidade. A DBP ainda é de suma importância clínica e de saúde pública, já que é reconhecida como uma das principais causas de doença respiratória crônica na infância atualmente, levando a hospitalizações prolongadas e frequentes com alta mortalidade, alterações do crescimento pômbero-estatural e desenvolvimento neuropsicomotor (80).

2.4 Outras Considerações

2.4.1 Comparação entre Estudos: importância e limitações

O estudo coorte MOSAIC encontrou diferenças marcantes nas taxas de natalidade, bem como mortalidade e morbidade em curto prazo, apesar da abordagem ter sido padronizada para validação de dados em todas as regiões da pesquisa. Uma possível explicação para isso são as diferenças nas políticas de não intervir no que poderia resultar em maior número de natimortos. Outras possibilidades são as diferenças entre a organização dos cuidados de pré-natal, sala de parto, diferenças entre as unidades neonatais e cuidados médicos (81). Finalmente, variações na idade materna e prevalências diferentes de determinadas complicações na gravidez entre as regiões (82).

A pesquisa de fatores perinatais associados ao óbito neonatal precoce em prematuros com peso ao nascer entre 400 e 1.500 g, encontrou diferenças importantes entre as unidades avaliadas quanto à mortalidade neonatal precoce concluindo que importantes fatores associados ao óbito neonatal precoce em prematuros de muito baixo peso são passíveis de intervenção, como a diminuição da incidência e da gravidade da síndrome do desconforto respiratório. A divergência de mortalidade encontrada entre os centros mostram a necessidade de identificar as melhores práticas e adotá-las de maneira uniforme no Brasil (83).

Larroque *et al*, em um estudo sobre sobrevivência de crianças prematuras, pontuaram que esse dado muitas vezes vem de centros especializados com um viés de seleção resultante de diferentes critérios, encaminhamento, admissão ou tratamento. Isso explicaria, em parte, as melhores taxas de sobrevivência especialmente para aqueles com menor idade gestacional. Estudos populacionais que incluem todos os nascimentos, incluindo natimortos produzem resultados mais precisos. Outra dificuldade é a identificação precisa de um neonato como nascido vivo no caso de poucos sinais vitais, o que afeta a proporção de natimortos/nascidos vivos e mortalidade neonatal. O óbito, principalmente nos prematuros extremos, tem grande associação à decisão de limitar cuidados intensivos o que também é uma decisão heterogênea dentre vários centros. No estudo em voga, a taxa de sobrevivência naqueles de 22 a 32 semanas foi 67% de todos os nascimentos, incluindo natimortos, 85% dos nascidos vivos e 89% dos pacientes internados na unidade neonatal de terapia intensiva, mostrando a variação das taxas, dependendo se os natimortos e aqueles que tiveram óbito em sala de parto foram considerados ou não. Houve aumento da sobrevida com o aumento da idade gestacional: 31% de todos os nascidos vivos com 24 semanas, 78% com 28 semanas, e 97% com 32 semanas. A

sobrevivência foi menor para os prematuros pequenos, em relação à idade gestacional, nascimentos múltiplos e em meninos (84).

Avaliar a mortalidade de recém-nascidos de muito baixo peso é de suma importância do ponto de vista epidemiológico, porque indiretamente traduz a qualidade do atendimento dado nas Unidades Neonatais. Os serviços devem avaliar de tempos em tempos suas estatísticas de mortalidade de recém-nascidos prematuros e reportar-se aos serviços de referência nacionais ou internacionais como uma meta a ser atingida. Conhecer e avaliar com crítica a assistência fornecida e os resultados obtidos quanto à morbimortalidade dos PT-MBP é importante, a fim de que ações sejam inseridas, visando aumentar a sobrevivência, diminuir as complicações da prematuridade e melhorar o prognóstico a curto e longo prazo. Contudo, em uma revisão, Milligan mostra que a habilidade para comparar resultados neonatais em RNMBP entre estudos é limitada pelas diferentes médias de idade gestacional nos coortes (85).

Em geral, estudos com prematuros extremos variam nas médias de desabilidades, o que não é surpresa. Mesmo comparações com grupos com idade gestacional idêntica não se pode evitar viés, o que dificulta as interpretações, pois há singularidades em cada serviço com modelos de cuidados próprios. Por isso, a comparação entre estudos deve ser sempre criteriosa (85).

2.4.2 Modelos de Preditores de Mortalidade e Sobrevivência

Medlock *et al*, em artigo de revisão sobre modelos de previsão de mortalidade em prematuros, observaram que havia variáveis comuns em vários estudos, associadas à sobrevivência: etnia branca, ser do sexo feminino, ausência de malformações congênitas graves, maior escore de Apgar no quinto minuto, uso de esteroide pré-natal, temperatura normal à admissão e consideraram que esses modelos multivariados poderiam prever melhor a mortalidade em relação ao peso, ao nascer, e idade gestacional isolados, contudo pesquisas adicionais seriam necessárias para validação dos modelos existentes (86).

Cole *et al*, ao propor desenvolvimento de um modelo para prever sobrevivência em recém-nascidos de 22 a 31 semanas, consideraram três itens para montar esse modelo: idade gestacional, peso ao nascimento e déficit de base colhido em gasometria no sangue de cordão. Foi observado que a idade gestacional é um poderoso preditor, pois uma diferença de 5 dias a

mais nesta idade poderia dobrar a chance de sobrevivência. O peso também é um bom preditor, pois um peso entre a mediana e P85 trouxe grande aumento na chance de sobreviver. Embora o déficit de base melhore a predição, uma curva construída apenas com o peso ao nascimento e idade gestacional pode prever a chance de sobreviver com grande acurácia (87).

Outro estudo teve como objetivo identificar fatores prognósticos dentro da primeira hora de vida para mortalidade, morbidade neurológica grave e morbidade pulmonar em curto prazo, doença pulmonar crônica em RNMBP após ruptura prematura de membranas. Os autores tiveram dois propósitos: responder, em primeiro lugar, de todos os fatores obstétricos disponíveis o que os neonatologistas realmente precisam saber e, em segundo lugar, como eles podem fazer um prognóstico após a primeira hora de vida e quão confiável seria esse prognóstico. A primeira pergunta pode ser respondida brevemente: idade gestacional e anidrânio são os fatores mais importantes, além do número de cursos de corticoterapia antenatal e parto pré-termo que foram outros fatores obstétricos determinantes no resultado neonatal. Eles também concluíram que a idade gestacional e o Apgar de 5 minutos de vida estão correlacionados significativamente com os quatro desfechos. Anidrânio e um número menor de cursos de corticoide antenatal foram correlacionados com maior mortalidade. A idade gestacional ao nascimento tem sido um fator prognóstico forte em determinar sobrevida e mortalidade neonatal (88).

Em outro estudo realizado no Brasil – Paraná - de 2002 a 2004, com o objetivo de pesquisar a mortalidade intra-hospitalar dos recém-nascidos de muito baixo peso, considerando a evolução clínica e fatores associados à mortalidade, teve como taxa de mortalidade um resultado de 32,5%. Na análise bivariada, as variáveis associadas ao óbito foram: não utilização da corticoterapia antenatal, hipertensão arterial/pré-eclampsia materna, presença de trabalho de parto, parto normal, apresentação não cefálica, Apgar < 3 no primeiro e quinto minutos, *Clinical Risk Index for Babies* > 5, reanimação na sala de parto, idade gestacional < 28 semanas, sexo masculino, peso < 750g, síndrome do desconforto respiratório, pneumotórax, hemorragia intracraniana e ventilação mecânica. Após regressão logística, permaneceram como fatores de risco: renda *per capita* baixa, ausência de prescrição do corticosteroide antenatal e não uso de pressão positiva contínua de vias aéreas. Concluiu-se que, mesmo com o uso de tecnologias, a mortalidade observada nos recém-nascidos de muito baixo peso foi alta quando comparada com países desenvolvidos. Além de que o maior uso do corticosteroide antenatal poderá reduzir a morbidade e mortalidade de recém-nascidos de muito baixo peso (89).

Concluindo, somente há a possibilidade de se melhorar os cuidados aos RNMBP se houver conhecimento da assistência oferecida a esses recém-nascidos, dos fatores que representam risco de mortalidade e dos resultados na população atendida (89).

2.4.3 Viabilidade Fetal

A evolução das intervenções obstétricas e a introdução de novas tecnologias fez com que muitos dos pacientes antes considerados inviáveis, agora sobrevivam (90).

A sobrevivência de crianças nascidas no limiar de viabilidade entre 22 e 25 semanas diferem em diversos países. A definição de limite de viabilidade permanece em aberto, tornando incerta a reanimação e cuidados intensivos de crianças que nascem na “zona cinzenta” (91). Portanto, a viabilidade não é uma característica intrínseca do feto, depende não apenas da biologia, mas também da tecnologia, fatores econômicos e culturais (92,93).

Um estudo realizado em Praga de 1999 a 2003, com RN com idade gestacional de 22 a 25 semanas, mostrou média de sobrevivência de 76% (94), enquanto em um estudo realizado na Índia de 2008 não houve sobrevivente naqueles pacientes com idade gestacional inferior a 26 semanas (95). Já no estudo coorte *Models of Organizing Access to Intensive Care for Very Preterm Births* (MOSAIC) publicado em 2008, a mortalidade foi de 100% com 22 semanas e 91% com 23 semanas (82) evidenciando que a sobrevivência de prematuros extremos varia de acordo com o decorrer dos anos e depende do local de nascimento (90).

As frequentes complicações médicas ocorridas nos prematuros extremos têm gerado discussões sobre a ética de se investir recursos médicos e financeiros em crianças que estão na fronteira de viabilidade. Afinal, os cuidados prestados a essas crianças ocorrem a curto e longo prazo se há sobrevivência (91).

A variabilidade de opinião sobre iniciar manobras de reanimação em recém-nascidos prematuros extremos é grande também entre os Neonatologistas. Em um estudo realizado com sete países europeus, observou-se que a tomada de decisões sobre reanimação sofreu alteração com a idade, tempo de experiência profissional, assim como a importância da religião na vida do médico (96). Portanto viabilidade fetal é um importante ponto de viés no estudo da mortalidade neonatal já que varia de local para local e mesmo entre os próprios neonatologistas.

REFERÊNCIAS

1. Simmons LE, Rubens CE, Darmstadt GL, Gravett MG. Preventing preterm birth and neonatal mortality: exploring the epidemiology, causes, and interventions. *Seminars in perinatology* [Internet]. 2010 Dec [cited 2011 Aug 17];34(6):408–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21094415>
2. Silveira MF, Victora CG, Barros AJD, Santos IS, Matijasevich A, Barros FC. Determinants of preterm birth: Pelotas, Rio Grande do Sul State, Brazil, 2004 birth cohort. *Cadernos de Saúde Pública* [Internet]. 2010 Jan [cited 2012 May 18];26(1):185–94. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2010000100019&lng=en&nrm=iso&tlng=en
3. Osava R, Silva F, Tuesta E, Junqueira S, Oliveira V, Amaral M. Cesarean sections in a birth Center *Rev Saúde Pública* 2011;45(6)
4. 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* [Internet]. 2010 Sep [cited 2011 Sep 15];126(3):443–56. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2982806&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
5. Fanaroff AA, Hack M, Walsh MG. The NICHD neonatal research network: changes in practice and outcomes during the first 15 years. *Semin Perinatol.* 2003; 27(4):281-7.
6. Duarte JLMB, Mendonça GAS. Fatores associados à morte neonatal em recém-nascidos de muito baixo peso em quatro maternidades no Município do Rio de Janeiro, Brasil. *Cad Saúde Publica.* 2005; 21(1):181-91.
7. Louis JM, Ehrenberg HM, Collin MF, Mercer BM. Perinatal intervention and neonatal outcomes near the limit of viability. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191: 1398-402.
8. Guilherme L, Elizabeth M, Moreira L. Repercussões da amniorrexe prematura no pré-termo sobre a morbimortalidade neonatal Repercussions of premature rupture of fetal membranes on neonatal morbidity and mortality. *Survival.* 2008; 24(11):2521–31.
9. Joseph KS, Liston RM, Dodds L, Dahlgren L, Allen AC. Socioeconomic status and perinatal outcomes in a setting with universal access to essential health care services. *CMAJ.* 2007; 177:583-90
10. 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 and childbirth* [Internet]. 2010 Jan;10 Suppl 1(Suppl 1):S3. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2841444&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
11. Foix-L'He'lias L, Marret S, Ancel P, Marchand L, Arnaud C, Fresson J, Picaud J, Roze' J, Theret B, Burguet A, Larroque B, KaminskiMand. Impact of the use of antenatal corticosteroids on mortality, cerebral lesions and 5-year neurodevelopmental outcomes of very preterm infants: the EPIPAGE cohort study. *BJOG* 2008; 115:275–82

12. Lehtonen L, Rautava L, Korvenranta E, Korvenranta H, Peltola M, Häkkinen U. PERFECT preterm infant study. *Annals of medicine* [Internet]. 2011 Jun [cited 2011 Nov 1];43Suppl 1(January):S47–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21639718>
13. Manogura AC, Turan O, Kush ML, Berg C, Bhide A, Turan S, Moyano D, Bower S, Nicolaidis KH, Galan HL, Müller T, Thilaganathan B, Gembruch U, Harman CR, Baschat AA. Predictors of necrotizing enterocolitis in preterm growth-restricted neonates. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:638.e1-638.e5
14. Ananth CV, Vintzileos AM. Trends in cesarean delivery at preterm gestation and association with perinatal mortality. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204:505.e1-8.
15. Taxa de mortalidade infantil (Coeficiente de mortalidade infantil). DATASUS. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/livroidb/2ed/CapituloC.pdf>. Acesso em 26 dez 2011.
16. Barros FC, Victora CG, Barros AJD, Santos IS, Albernaz E, Matijasevich A, et al. The challenge of reducing neonatal mortality in middle-income countries: findings from three Brazilian birth cohorts in 1982, 1993, and 2004. *Lancet* [Internet]. 2005;365(9462):847–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15752528>
17. Report MW. Neonatal intensive-care unit admission of infants with very low birth weight --- 19 States, 2006. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* [Internet]. 2010 Nov 12;59(44):1444–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21063275>
18. Brasil sobe 27 posições no ranking de mortalidade na infância. UNICEF. Disponível em: http://www.unicef.org/brazil/pt/media_11318.htm. Acesso em 26 de dez 2011.
19. World Health Organization. Thermal protection of the newborn Practical guide [Internet]. WHO/RHT/MSM/97.2. 1997; 68. Available from: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/MSM_97_2/en/index.html
20. http://www.unicef.org/brazil/pt/PT-BR_SOWC_2012_tabelas.pdf
21. Lansky S, Franca E, Perpétuo IH, Ishitani I. A mortalidade Infantil: tendências da mortalidade neonatal e pós-neonatal. In 20 anos do SUS - Ministério da Saúde, 2009
22. França E, Lansky S. Mortalidade infantil no Brasil. In Informe de Situação e Tendências - Tema: Demografia e Saúde; Ripsa, 2009.
23. Berquó E, Garcia S, Lago T. (Coord.). Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher: PNDS 2006. São Paulo: CEBRAP, 2008. (Relatório final). Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/pnds/img/relatorio_final_pnds2006.pdf>. Acesso jan. 2011
24. Brasil. Manual de vigilância de óbito infantil e fetal e do comitê de prevenção do óbito infantil e fetal. Ministério da Saúde. 2009. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Manual_Infantil_Fetal.pdf. Acesso em 26 dez 2011.

25. Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ. Births: Preliminary data for 2011. *Natl Vital Stat Rep* 2012. http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr61/nvsr61_05.pdf .Accessed on March 12, 2013.
26. Behrman RE, Stith Butler A, eds. *Preterm birth: causes, consequences, and prevention*. Washington, DC: National Academies Press, 2007.
27. Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, Fanaroff A a, Hack M. Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990s. *Pediatrics* [Internet]. 2005 Apr [cited 2011 Jul 7];115(4):997–1003. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15805376>
28. Lasswell SM, Barfield WD, Rochat RW, Blackmon L. Perinatal regionalization for very low-birth-weight and very preterm infants: a meta-analysis. *JAMA: the journal of the American Medical Association* [Internet]. 2010 Sep 1;304(9):992–1000. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20810377>
29. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet* [Internet]. 2008 Jan 19;371(9608):261–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18207020>
30. Zeitlin J, El Ayoubi M, Jarreau P-H, Draper ES, Blondel B, Künzel W, et al. Impact of fetal growth restriction on mortality and morbidity in a very preterm birth cohort. *The Journal of pediatrics* [Internet]. 2010 Nov [cited 2011 Nov 1];157(5):733–9.e1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20955846>
31. Darlow BA, Cust AE, Donoghue DA. Improved outcomes for very low birthweight infants: evidence from New Zealand national population based data. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2003; 88(1):23–8
32. Horbar J, Badger G, Carpenter J, Fanaroff A, Kilpatrick S, LaCorte M, Phibbs R, Soll R. Trends in Mortality and Morbidity for Very Low Birth Weight Infants, 1991–1999. *Pediatrics* 2002; 110;143-51
33. Murphy BP, Armstrong K, Ryan CA, Jenkins JG. Benchmarking care for very low birthweight infants in Ireland and Northern Ireland. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* [Internet]. 2010 Jan [cited 2011 Jan 31];95(1):F30–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19723619>
34. Mello F, Almeida M, Santos A , Costa H, Miyoshi M, Amaro E. Factors Associated with Survival of Very-low-birth-weight Infants in a Brazilian Fee-paying Maternity in the 1990s. *Journal of Tropical Pediatrics* 2007 53(3):153-157;
35. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Stoll BJ, Verter J, 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. *Pediatrics* [Internet]. 2001 Jan 1 [cited 2010 Aug 23];107(1):e1–e1. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.107.1.e1>

36. Ferrazzani S, Luciano R, Garofalo S, D'Andrea V, De Carolis S, De Carolis MP, et al. Neonatal outcome in hypertensive disorders of pregnancy. *Early human development* [Internet]. 2011 Jun [cited 2011 Aug 18];87(6):445–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21497462>
37. 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 95 through December 96. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2001; 107(1):E1.
38. Pereira SMP, de Almeida Cardoso MHC, Figueredo AL, Mattos H, Rozembaum R, Ferreira VI, et al. Sepsis-Related Mortality of Very Low Birth Weight Brazilian Infants: The Role of *Pseudomonas aeruginosa*. *International journal of pediatrics* [Internet]. 2009 Jan [cited 2012 Jan 17]; 2009:427682. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2825662&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
39. Benjamin DK, Stoll BJ, Fanaroff AA, McDonald SA, Oh W, Higgins RD, et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics* [Internet]. 2006 Jan [cited 2012 Jan 17]; 117(1):84–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16396864>
40. Manzoni P, Maestri A, Leonessa M, Mostert M, Farina D, Gomirato G. Fungal and bacterial sepsis and threshold ROP in preterm very low birth weight neonates. *Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association* [Internet]. 2006 Jan 1 [cited 2012 Jan 17]; 26(1):23–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16355104>
41. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff A a, Wright LL, Carlo W a, Ehrenkranz R a, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* [Internet]. 2002 Aug; 110(2 Pt 1):285–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12165580>
42. Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, Gallagher PG. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. *Pediatrics* [Internet]. 2005 Sep [cited 2012 Jan 11]; 116(3):595–602. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16140698>
43. Makhoul IR, Sujov P, Smolkin T, Lusky A, Reichman B. Epidemiological, Clinical, and Microbiological Characteristics of Late-Onset Sepsis Among Very Low Birth Weight Infants in Israel: A National Survey. *PEDIATRICS* [Internet]. 2002 Jan 1 [cited 2012 Jan 17]; 109(1):34–9. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.109.1.34>
44. Rønnestad A, Abrahamsen TG, Medbø S, Reigstad H, Lossius K, Kaaresen PI, et al. Late-onset septicemia in a Norwegian national cohort of extremely premature infants receiving very early full human milk feeding. *Pediatrics* [Internet]. 2005 Mar [cited 2012 Jan 17]; 115(3):e269–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15687416>
45. Klinger G, Levy I, Sirota L, Boyko V, Lerner-Geva L, Reichman B. Outcome of early-onset sepsis in a national cohort of very low birth weight infants. *Pediatrics* [Internet]. 2010

Apr [cited 2011 Aug 8]; 125(4):e736–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20231184>

46. Devel-H. The New England Journal of Medicine changes in pathogens causing early-onset sepsis. *English Journal*. 2002; 347(4): 240-7

47. Bell E. Preventing Necrotizing Enterocolitis: what works and how safe? *Pediatrics* 2005; 115;173

48. Santulli TV, Schullinger JN, Heird WC, Gongaware RD, Wigger J, Barlow B, Blanc WA, Berdon WE. Acute necrotizing enterocolitis in infancy: a review of 64 cases. *Pediatrics*. 1975;55:376–387

49. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants [review]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; (3):CD000503. doi:10.1002/14651858.CD000503

50. Miyaki M, Steil F, Sarquis AL, Silva R. Necrotizing enterocolitis clinical presentation: diagnostic and prognostic features *PEDIATRIA (SÃO PAULO)* 2007; 29(3):192-199

51. Lin PW, Stoll BJ. Necrotising enterocolitis. *Lancet* [Internet]. 2006 Oct 7; 368(9543):1271–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17027734>

52. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA: the journal of the American Medical Association* [Internet]. 2004 Nov 17 [cited 2011 Dec 21]; 292(19):2357–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15547163>

53. Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, Vohr BR, Fanaroff AA, Donovan EF, et al. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* [Internet]. 2005 Mar [cited 2011 Oct 21]; 115(3):696–703. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15741374>

54. Hunter CJ, Upperman JS, Ford HR, Camerini V. Understanding the susceptibility of the premature infant to necrotizing enterocolitis (NEC). *Pediatric research* [Internet]. 2008 Feb [cited 2011 Nov 21]; 63(2):117–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18091350>

55. Schulzke SM, Deshpande GC, Patole SK. Neurodevelopmental outcomes of very low-birth-weight infants with necrotizing enterocolitis: a systematic review of observational [7]; *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161(6):583–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17548764>

56. Arnold M, Moore SW, Sidler D, Kirsten GF. Long-term outcome of surgically managed necrotizing enterocolitis in a developing country. *Pediatric surgery international* [Internet]. 2010 Apr [cited 2011 Nov 1];26(4):355–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20204650>

57. Bell EF, Acarregui MJ. Cochrane Review: Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal* [Internet]. 2011 May 20 [cited 2011 Nov 1];6(3):959–80. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ebch.759>
58. Hack M, Taylor HG. Perinatal brain injury in preterm infants and later neurobehaviorfunction. *JAMA*. 2000; 284:1973-4.
59. McCrea HJ, Ment LR. The diagnosis, management, and postnatal prevention of intraventricular hemorrhage in the preterm neonate. *Clinics in perinatology* [Internet]. 2008 Dec [cited 2011 Aug 22]; 35(4):777–92, vii. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2901530&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
60. Murphy BP, Inder TE, Rooks V, Taylor GA, Anderson NJ, Mogridge N, Horwood LJ, Volpe JJ. Posthaemorrhagic ventricular dilatation in the premature infant: natural history and predictors of outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2002; 87:37–41
61. Deng W, Pleasure J, Pleasure D. Progress in periventricular leukomalacia. *Archives of neurology* [Internet]. 2008 Oct [cited 2012 Jan 17]; 65(10):1291–5. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2898886&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
62. Volpe JJ. Cerebral White matter injury of the preterm infant - more common than you think (commentaries). *Pediatrics*. 2003; 112:176-80.
63. Volpe JJ. Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. *Pediatr Res*. 2001; 50:553-62.
64. Murakami A, Morimoto M, Yamada K, Kizu O, Nishimura A, Nishimura T, et al. Fiber-tracking techniques can predict the degree of neurologic impairment for periventricular leukomalacia. *Pediatrics* [Internet]. 2008 Sep [cited 2012 Mar 11];122(3):500–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18762518>
65. Pagliano E, Fedrizzi E, Erbetta A, Bulgheroni S, Solari A, Bono R. Cognitive profiles and visuoperceptual abilities in preterm and term spastic diplegic children with periventricular leukomalacia. *J Child Neurol*. 2007;22:282-8.
66. Robertson PA, Sniderman SH, Laros RK Jr, Cowan R, Heilbron D, Goldenberg RL, Iams JD, Creasy RK. Neonatal morbidity according to gestational age and birth weight from five tertiary care centers in the United States, 1983 through 1986. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:1629-41.
67. St. John EB, Carlo WA. Respiratory Distress Syndrome in VLBW Infants: Changes in Management and Outcomes Observed by the NICHD Neonatal Research Network. *Semin Perinatol* 2003; 27:288-92.
68. Miyoshi, M.H. Suporte ventilatório na síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido. *Consenso Brasileiro em Ventilação Mecânica*. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/pdfs/SDR.pdf>. Acesso em 01 dez 2011.

69. Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais. Uso antenatal de corticosteróide e evolução clínica de recém-nascidos pré-termo. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80(4):277-84
70. Fanos V, Pusceddu M, Dessì A, Marcialis MA. Should we definitively abandon prophylaxis for patent ductus arteriosus in preterm new-borns? *Clinics [Internet]*. 2011 [cited 2012 Mar 11];66(12):2141-9. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S180759322011001200022&lng=en&nrm=iso&tlng=en
71. Alagarsamy S, Chhabra M, Gudavalli M, Nadroo AM, Sutija VG, Yugrakh D. Comparison of clinical criteria with echocardiographic findings in diagnosing PDA in preterm infants. *J Perinat Med*. 2005; 33:161-4.
72. Afiune JY, Singer JM, Leone CR. Evolução ecocardiográfica de recém-nascidos com persistência do canal arterial. *J Pediatr. (Rio J)*. 2005; 81(6):454-60.
73. Hamrick SEG, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics [Internet]*. 2010 May [cited 2011 Jul 11]; 125(5):1020-30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20421261>
74. Brooks JM, Travadi JN, Patole SK, Doherty DA, Simmer K. Is surgical ligation of patent ductus arteriosus necessary? The Western Australian experience of conservative management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005; 90:F235-90.
75. Dollberg S, Lusky A, Reichman B. Patent ductus arteriosus, indomethacin and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: a population-based study. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition [Internet]*. 2005 Feb;40(2):184-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15699694>
76. Mosalli R, Alfaleh K. Prophylactic surgical ligation of patent ductus arteriosus for prevention of mortality and morbidity in extremely low birth weight infants. *Cochrane database of systematic reviews (Online) [Internet]*. 2008 Jan;(1):CD006181. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18254095>
77. Deakins KM. Bronchopulmonary dysplasia. *Respiratory care [Internet]*. 2009 Sep [cited 2012 Jan 17];54(9):1252-62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19712501>
78. Van Marter LJ, Kuban KCK, Allred E, Bose C, Dammann O, O'Shea M, et al. Does bronchopulmonary dysplasia contribute to the occurrence of cerebral palsy among infants born before 28 weeks of gestation? *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition [Internet]*. 2011 Jan [cited 2011 Nov 1];96(1):F20-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20736416>
79. Farooqi A, Hägglöf B, Sedin G, Serenius F. Impact at age 11 years of major neonatal morbidities in children born extremely preterm. *Pediatrics [Internet]*. 2011 May [cited 2011 Aug 7];127(5):e1247-57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21482612>
80. Hazinski TA. Bronchopulmonary dysplasia. In: Chernik, V, editor. *Disorders of the respiratory tract in children*. Philadelphia: WB Saunders; 1990. p. 300-20.

81. Phibbs CS, Baker LC, Caughey AB, Danielsen B, Schmitt SK, Phibbs RH. Level and volume of neonatal intensive care and mortality in very-low-birth-weight infants. *The New England journal of medicine* [Internet]. 2007 May 24 [cited 2011 Dec 8];356(21):2165–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17522400>
82. Zeitlin J, Draper ES, Kollée L, Milligan D, Boerch K, Agostino R, et al. Differences in rates and short-term outcome of live births before 32 weeks of gestation in Europe in 2003: results from the MOSAIC cohort. *Pediatrics* [Internet]. 2008 Apr [cited 2011 Sep 1];121(4):e936–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18378548>
83. Almeida MFBD, 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. *Jornal de Pediatria* [Internet]. 2008 May 26;84(4):300–7. Available from: http://www.jped.com.br/conteudo/Ing_resumo.asp?varArtigo=1819&cod=&idSecao=1
84. Larroque B. Survival of very preterm infants: Epipage, a population based cohort study. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* [Internet]. 2004 Mar 1 [cited 2011 Jun 7];89(2):139F-144. Available from: <http://fn.bmj.com/cgi/doi/10.1136/adc.2002.020396>
85. Milligan DW a. Outcomes of children born very preterm in Europe. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* [Internet]. 2010 Jul [cited 2011 Apr 10];95(4):F234–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20576663>
86. Medlock S, Ravelli ACJ, Tamminga P, Mol BWM, Abu-Hanna A. Prediction of mortality in very premature infants: a systematic review of prediction models. *PloS one* [Internet]. 2011 Jan [cited 2011 Dec 15];6(9):e23441. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3169543&tool=pmcentrez&render_type=abstract
87. Cole TJ, Hey E, Richmond S. The PREM score: a graphical tool for predicting survival in very preterm births. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* [Internet]. 2010 Jan [cited 2010 Aug 10];95(1):F14–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19700396>
88. Messerschmidt a, Olischar M, Birnbacher R, Sauer a, Weber M, Puschnig D, et al. Is it Possible to Make a Reliable Prognosis within the First Hour of Life for Very Low Birth Weight Infants Delivered after Preterm Premature Rupture of Membranes? *Neonatology* [Internet]. 2010 Aug 27 [cited 2010 Oct 10];99(2):146–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20798553>
89. Carvalho A, Brito A, Matsuo T. Health care and mortality of very low-birth-weight neonates. *Rev Saúde Pública* 2007; 41(6):1003-12.
90. Almeida D, Guinsburg R. Controversies about the resuscitation of extremely preterm infants in the delivery room. *Journal of Pediatrics, The*. 2005;3–15.

91. Singh J, Fanaroff J, Andrews B, Caldarelli L, Lagatta J, Plesha-Troyke S, et al. Resuscitation in the “grey zone” of viability: determining physician preferences and predicting infant outcomes. *Pediatrics* 2007; 120: 519–26.
92. Hakansson S, Farooqi A, Holmgren PA, Serenius F, Höglberg U. Proactive management promotes outcome in extremely preterm infants: a population-based comparison of two perinatal management strategies. *Pediatrics* 2004; 114: 58–64.
93. Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, Perritt R, Poole WK, Tyson JE, et al. Center differences and outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2004; 113: 781–9.
94. Zlatohlávková B, Kytarová J, Kuběna A, Fleischnerová a, Dokoupilová M, Plavka R. Five-year survival without major disability of extremely preterm infants born at 22-27 weeks’ gestation admitted to a NICU. *Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992)* [Internet]. 2010 Nov [cited 2011 Nov 1];99(11):1618–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20528794>
95. Basu S, Rathore P, Bhatia BD. Predictors of mortality in very low birth weight neonates in India. *Singapore medical journal* [Internet]. 2008 Jul;49(7):556–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1869586>
96. Cuttini M, Nadai M, Kaminski M, Hansen G, de Leeuw R, Lenoir S, et al. End-of-life decisions in neonatal intensive care: physicians’ self-reported practices in seven European countries. *The Lancet* [Internet]. 2000 Jun 17 [cited 2011 Sep 24];355(9221):2112–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673600023783>

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Conhecer a mortalidade e morbidade intra-hospitalar dos recém-nascidos de muito baixo peso (<1500g) nascidos no Hospital das Clínicas da UFMG, no período de janeiro de 2004 a dezembro de 2010.

3.2 Objetivos Específicos

- Conhecer os fatores de risco para mortalidade;
- Estabelecer correlação e descrever as intervenções utilizadas para melhoria de sobrevida e redução de morbidades no período antenatal (assistência pré-natal), intraparto (uso de corticoterapia) e neonatal (terapia com surfactante, assistência ventilatória, terapia com indometacina, cirurgia para correção de persistência do canal arterial, uso de amins) e comparar os resultados com a literatura nacional e internacional.
- Comparar os resultados obtidos com os da literatura nacional/internacional e analisar a situação atual, com o objetivo de reduzir as morbidades e a taxa de mortalidade.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Delineamento, População, Local e Período de Estudo

4.1.1 Delineamento

Estudo retrospectivo, descritivo.

4.1.2 População Estudada

A população estudada foi a de recém-nascidos prematuros vivos com peso inferior a 1500 gramas nascidos no Hospital das Clínicas, da Universidade Federal de Minas Gerais, no período de janeiro de 2004 a dezembro de 2010.

4.1.2.1 Critérios de Inclusão

Foram incluídos todos os recém-nascidos vivos com peso inferior a 1500 gramas que nasceram no Hospital das Clínicas da UFMG no período supracitado.

4.1.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos todos os recém-nascidos com malformações maiores e doenças genéticas (defeitos estruturais de nascimento ou genéticos que resultam de uma malformação, deformação ou ruptura de uma ou mais partes do corpo resultantes de uma anormalidade cromossômica ou síndrome clínica conhecida diagnosticadas ao nascimento e que têm um grave efeito adverso sobre a saúde, desenvolvimento ou capacidade funcional) (1)(2).

Os RN com peso de nascimento inferior a 500 gramas e idade gestacional inferior a 24 semanas foram excluídos por estarem no limite de viabilidade no nosso hospital. Aqueles que não nasceram nesta unidade ou transferidos de outras instituições também foram excluídos.

Para fins de análise de morbidade foi considerados somente RN admitidos na UTI neonatal com isso foram excluídos aqueles cujo óbito ocorreu até 12 horas de vida (3).

4.2 Amostra

A amostra foi composta pelo universo de todos recém-nascidos nascidos no período.

4.3 Coleta dos Dados

Os dados sobre o universo populacional dos pacientes atendidos no período foram obtidos por meio de registros realizados nas fichas do Centro Latino Americano de Perinatologia - CLAP e do registro de admissão no bloco obstétrico e na Unidade Neonatal.

Os pacientes que atenderam ao critério de inclusão tiveram seus dados coletados a partir dos prontuários médicos e registrados em banco de dados criado especificamente para esse estudo, conforme explicitado no Anexo A. As informações coletadas incluíram detalhes da história materna antenatal, dados do parto e dados neonatais durante toda internação hospitalar até a alta ou óbito intra-hospitalar.

As variáveis maternas estudadas incluíram idade em anos, idade gestacional no momento do parto determinada em semanas pela data da última menstruação. No caso da inexistência dessa informação, a idade adotada foi a da ultrassonografia realizada no primeiro trimestre de gestação. (4) e em último caso, determinada pelo exame físico do RN pelo método de *New Ballard* (5). A paridade materna considerou se a mãe era primípara ou não, gestação única ou múltipla, assistência pré-natal, classificada em presente ou ausente (3); fatores de risco para sepse neonatal por *Streptococcus* do grupo B, como bolsa rota de tempo prolongado, ou seja, maior que 18h (6,7). As doenças maternas crônicas como síndrome hipertensiva de qualquer etiologia (crônica ou induzida pela gravidez) foram consideradas presentes quando diagnosticadas pelo obstetra. A adequação do crescimento intrauterino do recém-nascido foi classificada por meio da curva de crescimento intrauterino de Williams (8). Considerou-se restrição de crescimento intrauterino quando o peso estava abaixo do décimo percentil para idade gestacional. Já o diagnóstico de centralização de fluxo por doppler fetal foi definido quando o índice umbílico/cerebral foi maior ou igual a 1 (9). A diástole zero foi considerada quando não havia fluxo em direção à placenta durante a diástole na artéria umbilical e diástole reversa quando o fluxo retornava em direção ao feto durante a diástole na referida artéria (10).

Também foram coletados dados sobre o uso de medicamentos na gestação, incluindo terapia com esteróides antenatal, definida como corticoterapia, dada à mãe antes do parto para acelerar a maturidade pulmonar fetal, considerada presente se, pelo menos, uma dose foi

administrada antes do parto, não foi requerido curso completo (3). Os pacientes que tinham idade gestacional superior a 34 semanas foram retirados desta análise.

Informações sobre tipo de parto, índice de Apgar com 1 e 5 minutos de vida foram incluídas. Conforme a Academia Americana de Pediatria, um índice de Apgar de 7 a 10 é considerado normal, de 4 a 6 são valores intermediários e, de 0 a 3 no quinto minuto é critério sugestivo de asfixia intraparto, contudo o Apgar por si só não define asfixia (11).

O uso de adrenalina em sala de parto foi definido como presente se a medicação foi dada na sala de parto durante a fase inicial de ressuscitação realizada imediatamente após o nascimento por via intravenosa ou intratraqueal (3).

Em relação aos recém-nascidos foram utilizadas as variáveis: sexo, hora de nascimento, peso mensurado em balança eletrônica com precisão de 5g logo após o nascimento, registrado em gramas. Para a análise de adequação peso de nascimento/idade gestacional considerou-se a definição: recém-nascidos apropriados para a idade gestacional (AIG), os que têm peso ao nascimento entre os percentis 10 e 90; pequenos para idade gestacional (PIG), se abaixo do percentil 10; e grande para idade gestacional (GIG), se acima do percentil 90 (12).

Foram coletados dados referentes à evolução neonatal, tempo de internação e óbito. Em relação à evolução neonatal durante o período de internação, foram registradas as doenças apresentadas pelos recém-nascidos, considerados os diagnósticos realizados pelos médicos responsáveis, baseados nos critérios descritos a seguir:

Displasia Broncopulmonar: definida como dependência ao oxigênio acima de 21% por período igual ou superior a 28 dias (13); também foi considerada a definição como uso de oxigênio acima de 36 semanas de gestação. Os pacientes que receberam alta ou tiveram óbito antes destas datas não foram analisados neste item (3).

Persistência do canal arterial: confirmado por ecocardiograma realizado pelo cardiologista da equipe durante a internação; enterocolite necrosante definida pelos critérios de Bell (14) estágio 2 ou mais (15).

Episódio de sepse foi definido quando o paciente tinha hemocultura positiva com sintomas clínicos e foi tratado com antibióticos por 5 dias ou mais ou por um período menor se ocorresse óbito (16).

Hemorragia periventricular diagnosticada por USTF, utilizando-se a classificação de Papile, que aponta a HPIV em quatro graus, conforme a extensão da mesma, a saber: GRAU I, sangramento limitado à matriz germinal subependimária; GRAU II, sangramento estendendo-se para os ventrículos, mas sem dilatação ventricular; GRAU III, sangramento

estendendo-se para os ventrículos e presença de dilatação ventricular e GRAU IV, extensão do sangramento para o parênquima periventricular (17). Foi considerada hemorragia periventricular ausente com USTF normal e presente se houver qualquer grau de hemorragia, e outra categorização instituída: HPIV leve (grau I e II) e grave (grau III e IV) (18,19). Para análise considerou-se somente aqueles neonatos que fizeram USTF e o grau mais severo de hemorragia intraventricular quando havia vários USTF realizados (3).

Leucoencefalomalácia periventricular foi considerado quando diagnosticado por USTF. O diagnóstico é obtido pelo USTF cerebral, que evidencia inicialmente uma área de ecogenicidade aumentada periventricular com subsequente desenvolvimento de lesões císticas representando os focos necróticos (20). Os pacientes que não realizaram USTF não foram considerados na análise (3).

Pneumotórax foi diagnosticado pela presença de ar livre na cavidade pleural em radiografia de tórax.

A medida da primeira temperatura axilar do RN foi registrada e hipotermia foi definida quando a temperatura axilar era inferior a 36,5°C (21), sendo consideradas duas medidas: medida da primeira temperatura até duas horas de vida (22) ou até doze horas de vida (23,24).

Também foram consideradas terapias neonatais específicas, como uso de surfactante, duração da oxigenioterapia e uso de ventilação, tratamento com indometacina e cirúrgico em casos de PCA, uso de aminas para tratamento de choque.

4.4 Metodologia da Revisão da Literatura

Os descritores foram pesquisados no DeCS – Descritores em Ciências da Saúde <http://decs.bvs.br/> para efetuar a pesquisa na BVS.

Foram utilizados os seguintes descritores: recém-nascido de muito baixo peso, recém-nascido de peso extremamente baixo ao nascer, mortalidade infantil, mortalidade neonatal, mortalidade neonatal precoce, morbidade.

O levantamento bibliográfico e a leitura crítica dos estudos comentados na revisão de literatura foram realizados desde a fase inicial deste trabalho e continuados ao longo de todo o seu desenvolvimento. A base de consulta da literatura pertinente a este estudo foi a MEDLINE, consultada na Internet via *U.S. National Library of Medicine*, no seguinte endereço: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>, e a LILACS, de 2000 até 2011, nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola.

4.5 Metodologia das Referências

Foram utilizadas as normas de Vancouver nas citações.

4.6 Análise Estatística

Os dados coletados foram tabulados e submetidos a análises bi- e multivariadas com o auxílio do *software SPSS (Statistical Package for the Social Science - versão 17)*.

A análise dos dados iniciou-se com a utilização de técnicas de análise descritiva, a saber, tabelas contendo a frequência absoluta e relativa, bem como estatísticas como média, mediana e desvio padrão para a identificação das principais características destes pacientes.

A medida de associação do estudo transversal é a razão de prevalência (RP), quando a prevalência é alta, o melhor modelo para estimar a RP é o modelo linear generalizado de Poisson, com função de ligação logaritmo e variância robusta.

Ajustou-se o modelo linear generalizado de Poisson, com a variável desfecho como dependente e as características dos pacientes, sendo elas pessoais, clínicas e do tratamento como variáveis independentes. Esta técnica possibilitou a obtenção de um modelo estatístico utilizado para identificação das características que interferem de forma significativa no desfecho.

Para a análise de regressão linear generalizada de Poisson foi realizada uma prévia, bivariada, com cada uma das variáveis explicativas e o desfecho de forma a avaliar a associação ao nível de significância de 0,25. Essa análise é feita para entender melhor as relações individualizadas da resposta com cada co-variável. Foi estimada a razão de prevalência e o intervalo de 95% de confiança.

Para a construção do modelo multivariado, o primeiro passo foi ajustar um modelo com todas as variáveis significativas ao nível de 0,25, passo a passo foram retiradas as variáveis menos significativas até o modelo ser composto por todas as variáveis significativas ao nível de 0,05.

O teste de Deviance foi utilizado para avaliar a qualidade de ajuste do modelo.

4.7 Aspectos Éticos

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, em 07 de outubro de 2009, parecer nº ETIC 0428.0.203.000-09 (ANEXO B).

REFERÊNCIAS

1. Rynn L, Cragan J, Correa A. Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program: 40th anniversary edition surveillance report. Reporting birth defects surveillance data 1968-2003. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2007; 79(2):65–186.
2. Cragan J, Kucik J, Leary LO, Siffel C, Williams L. The Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program: 35 Years of Birth Defects Surveillance at the Centers for Disease Control and Prevention. *International Classification*. 2003; 624:617–24.
3. November P. Vermont Oxford Network Database Manual of Operations For Infants Born in 2010 Release 14.0. Network. 2010; (November 2009).
4. Campbell S, Warsof S, Little D, Cooper D. Routine ultrasound scanning for the prediction of gestational age. *Obstetrics and Gynecology*. 1985; 65(5):613–20.
5. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *The Journal of pediatrics* [Internet]. 1991 Sep [cited 2011 Nov 3];119(3):417–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1880657>
6. Anvisa. Neonatologia: Critérios nacionais de infecção relacionada à saúde [Internet]. 2008. Available from: www.anvisa.gov.br/.../manual_definicao_criterios_nacionais_infecçõ...
7. Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. *MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports / Centers for Disease Control* [Internet]. 2002 Aug 16 [cited 2011 Nov 3];51(RR-11):1–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12211284>
8. Williams RL, Creasy RK, Cunningham GC, Hawes WE, Norris FD, Tashiro M. Fetal growth and perinatal viability in California. *Obstetrics and gynecology* [Internet]. 1982 May [cited 2011 Oct 4];59(5):624–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7070736>
9. Leite, H. Estudo da Adaptação Fetal ao Sofrimento Crônico: Avaliação Dopplerfluxométrica, Hematimétrica e Metabólica RBGO 21 (8): 488, 1999
10. McCallum WD, Williams CS, Napel S, Daigle RE. Fetal blood velocity waveforms. *American journal of obstetrics and gynecology* [Internet]. 1978 Oct 15 [cited 2011 Nov 3];132(4):425–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/707584>
11. Use and Abuse of the Apgar Score Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics and Committee on Obstetric Practice , American College of Obstetricians and Gynecologists The online version of this article , along with updated information . *Pediatrics*. 1996;

12. Lubchenco LO, Hansman C, Boyd E. Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. *Pediatrics* [Internet]. 1966 Mar [cited 2011 Nov 3];37(3):403–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5906365>
13. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *American journal of respiratory and critical care medicine* [Internet]. 2001 Jun [cited 2011 Nov 1];163(7):1723–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11401896>
14. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Annals of surgery* [Internet]. 1978 Jan [cited 2011 Nov 8];187(1):1–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1396409&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
15. Kusuda S, Fujimura M, Sakuma I, Aotani H, Itani Y, Ichiba H, et al. Morbidity and mortality of infants with very low birth weight in Japan: center variation. *Pediatrics* [Internet]. 2006 Oct [cited 2010 Aug 21];118(4):e1130–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16950943>
16. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff A a, Wright LL, Carlo W a, Ehrenkranz R a, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* [Internet]. 2002 Aug;110(2 Pt 1):285–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12165580>
17. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *The Journal of pediatrics* [Internet]. 1978 Apr [cited 2011 Nov 3];92(4):529–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/305471>
18. Vanhaesebrouck P, Allegaert K, Bottu J, Debauche C, Devlieger H, Docx M, et al. The EPIBEL study: outcomes to discharge from hospital for extremely preterm infants in Belgium. *Pediatrics* [Internet]. 2004 Sep [cited 2011 Nov 1];114(3):663–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15342837>
19. Bucher HU, Ochsner Y, Fauchère JC. Two years outcome of very pre-term and very low birthweight infants in Switzerland. *Swiss medical weekly* [Internet]. 2003 Feb 8;133(5-6):93–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12644963>
20. Leviton A, Paneth N, Reuss ML, Susser M, Allred EN, Dammann O, et al. Maternal infection, fetal inflammatory response, and brain damage in very low birth weight infants. *Developmental Epidemiology Network Investigators. Pediatric research* [Internet]. 1999 Nov [cited 2011 Nov 3];46(5):566–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10541320>
21. World Health Organization. Thermal protection of the newborn Practical guide [Internet]. WHO/RHT/MSM/97.2. 1997; 68. Available from: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/MSM_97_2/en/index.html

22. Lupton AR, Salhab W, Bhaskar B. Admission temperature of low birth weight infants: predictors and associated morbidities. *Pediatrics* [Internet]. 2007 Mar [cited 2011 Nov 1];119(3):e643–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296783>
23. Mullany LC. Neonatal hypothermia in low-resource settings. *Seminars in perinatology* [Internet]. 2010 Dec [cited 2011 Sep 9];34(6):426–33. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3001630&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
24. Sodemann M, Nielsen J, Veirum J, Jakobsen MS, Biai S, Aaby P. Neonatal hypothermia in low-resource settings. Hypothermia of newborns is associated with excess mortality in the first 2 months of life in Guinea-Bissau, West Africa. *Tropical medicine & international health: TM & IH* [Internet]. 2008 Aug [cited 2011 Oct 9];13(8):980–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18631315>

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

ARTIGO 1

Outcome of inborn Very Low Birth Weight

Juliana Righi dos Santos¹

Mário Dias Júnior²

Maria Cândida Ferrarez Bouzada³

Abstract

¹ Médica Neonatologista do Hospital das Clínicas – Universidade Federal de Minas Gerais.

² Professor do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina – Universidade Federal de Minas Gerais e médico obstetra do Hospital das Clínicas – Universidade Federal de Minas Gerais.

³ Professora do Departamento de Pediatria e do Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina – Universidade Federal de Minas Gerais

Objetivos: identificar fatores de risco perinatais para a mortalidade intra-hospitalar de recém-nascidos de muito baixo peso, nascidos em hospital de cuidados terciários e conhecer as morbidades associadas.

Desenho: Estudo transversal, retrospectivo.

Local: Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.

499 pacientes que nasceram no período de janeiro de 2004 a dezembro de 2010, com peso entre 500 e 1499 gramas.

Pacientes: Os dados foram coletados a partir de prontuários médicos dos recém-nascidos com peso 500-1499 gramas, no período supracitado. Foi verificada associação entre as variáveis estudadas, maternas e neonatais, com desfecho óbito intra-hospitalar utilizando análises estatísticas descritivas, uni e multivariada utilizando o programa SPSS. 17.

Resultados: A média e desvio padrão da idade gestacional ao nascer foram de $30 \pm 2,68$ semanas e para o peso, 1116 ± 258 g. Na análise univariada a idade gestacional, peso ao nascer, parto vaginal, baixos valores de Apgar no primeiro e quinto minuto, uso de adrenalina em sala de parto, ventilação mecânica, aminas, presença de pneumotórax, enterocolite necrosante, hemorragia intraventricular, leucomalácia e displasia broncopulmonar foram associadas com maior mortalidade. Corticoterapia antenatal foi fator protetor. Na análise multivariada, os preditores de mortalidade que permaneceram associadas foram o peso e o uso de aminas. Com razão de prevalência de 1,33 (IC 95% 1,22-1,45 $p < 0,000$) para RN com peso 500 a 750g em relação àqueles com peso acima de 1250g e 1,31 (IC 95% 1,24-1,38 $p < 0,000$) para os que usaram aminas.

Conclusão: peso ao nascimento e uso de aminas para tratamento de choque são preditores de mortalidade nessa população.

Keywords: *mortalidade, morbidade, recém-nascido de muito baixo peso, intra-hospitalar*

INTRODUÇÃO

A mortalidade neonatal (óbitos em menores de 27 dias de vida) ainda é alta em diversos países, e neste período é que se concentra o maior número de óbitos infantis, sendo que nos EUA e Brasil no ano de 2008, foram de 4,25 e 6,9 por mil nascidos vivos, respectivamente (1,2).

Os recém-nascidos de muito baixo peso contribuem significativamente com a mortalidade infantil (3). A mortalidade intra-hospitalar numa população de recém-nascidos de muito baixo peso na Suíça foi de 13,3% em doze anos de estudo (1996 a 2008) (4). Já em estudo realizado no Brasil (2002 a 2004) a mortalidade intra-hospitalar de RNMBP foi 32,5% (5).

A ocorrência de complicações a curto e longo prazo está diretamente relacionada com menor peso de nascimento e idade gestacional (6). São muitas as morbidades associadas à prematuridade e ao baixo peso ao nascer como síndrome do desconforto respiratório precoce, hemorragia peri/intraventricular, hidrocefalia, enterocolite necrotizante, infecções, retinopatia da prematuridade. O que torna o tempo de hospitalização prolongado, podendo haver complicações como sequelas neurológicas, displasia broncopulmonar, síndrome do intestino curto, déficit de crescimento e cegueira. Estas condições deixam essas crianças mais vulneráveis ao óbito e também a alterações do crescimento e desenvolvimento (7). Como a prematuridade tem um importante papel nos óbitos infantis, um pré-natal adequado e monitorização e manejo adequados do recém-nascido são importantes para intervenções potencialmente efetivas na redução da mortalidade infantil (6).

O objetivo desse estudo é conhecer os fatores de risco para mortalidade intra-hospitalar dos recém-nascidos de muito baixo peso (RNMBP) em hospital de referência e descrever as morbidades associadas.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo, dos nascidos vivos no Hospital das Clínicas, da Universidade Federal de Minas Gerais, hospital universitário, público, de referência para gestação de alto risco.

Foram incluídos os RN com peso entre 500 a 1499 gramas no período de janeiro/2004 a dezembro/2010. Pacientes com malformações maiores, RN com idade gestacional inferior a 24 semanas e admitidos após parto domiciliar foram excluídos do estudo. Para estudo de morbidades foram excluídos os pacientes com óbito até 12 horas de vida (8).

As informações foram obtidas dos registros obstétricos e neonatal e abrangeram todo período de internação hospitalar até alta ou óbito intra-hospitalar.

As características maternas e obstétricas incluíram idade (anos), paridade, assistência pré-natal, presença de bolsa rota (BR) por tempo prolongado (maior que 18h), gemelaridade, doenças maternas, como síndrome hipertensiva de qualquer etiologia, tipo de parto e corticoterapia antenatal, considerada presente se, pelo menos uma dose foi administrada (8). A adequação do crescimento intrauterino foi classificada por meio da curva de Williams (9) e o diagnóstico de centralização de fluxo por Doppler fetal foi definido quando o índice umbílico/cerebral foi maior ou igual a 1 (10).

As características neonatais incluíram índice de Apgar com 1 e 5 minutos, uso de adrenalina para ressuscitação em sala de parto (8), peso ao nascer, sexo, idade gestacional (IG) determinada pela melhor estimativa obstétrica, com base na data da última menstruação ou ultrassonografia antes de 20 semanas ou através do exame físico. (11). Os RN foram classificados quanto ao peso/idade gestacional, pequeno para idade gestacional aqueles com peso de nascimento/idade gestacional abaixo do percentil 10 (12). Outras variáveis referentes ao desfecho foram estudadas como Displasia Broncopulmonar (DBP) (13); persistência do canal arterial (PCA) confirmada por ecocardiograma, pneumotórax, enterocolite necrosante (NEC). (14), sepse confirmada por hemocultura (15,16), hemorragia periventricular (HPIV) (17), leucoencefalomalácia periventricular (LPV) (18), considerou-se o grau mais grave de hemorragia se várias ultrassonografias transfontanelar foram realizadas (8). Também foram consideradas terapias neonatais como uso de surfactante, ventilação mecânica, PCA (tratamento medicamentoso ou cirúrgico) e uso de aminas para tratamento de choque.

O estudo foi composto por 499 RN (FIG 1):

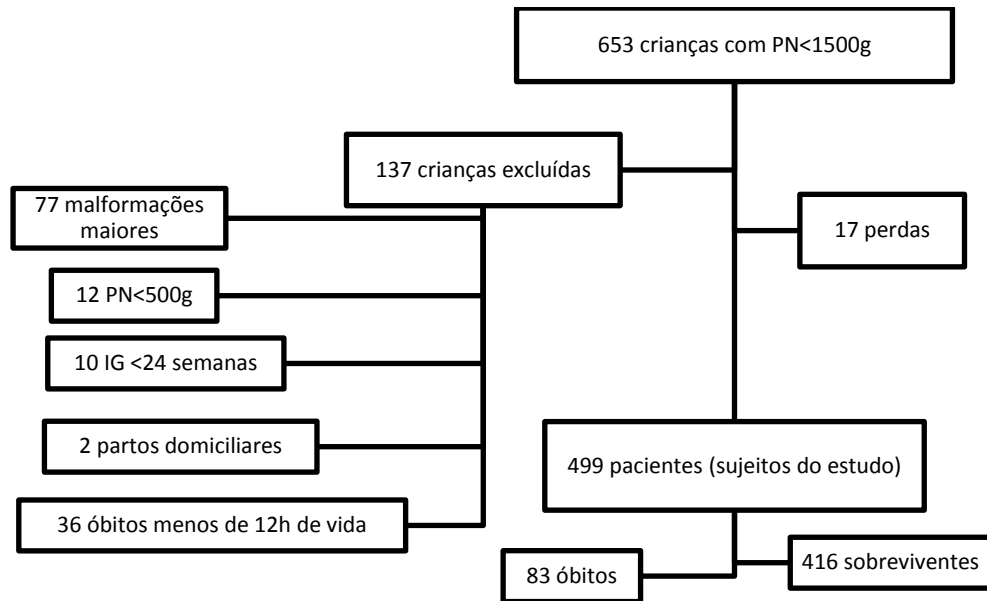


Figura 1- Fluxograma dos pacientes estudados

Se ocorrência de leucoencefalomalácia e hemorragia peri-intraventricular foram excluídos os pacientes que não realizaram USTF (n=36). Na análise da variável sepse foram excluídos os pacientes que não tinham hemocultura anotada em prontuário (n=80). Na análise da variável corticoterapia antenatal, foram excluídas crianças com idade superior a 34 semanas (n= 18), na DBP (uso de oxigênio com 28 dias de vida) foram excluídas as crianças que receberam alta hospitalar ou tiveram óbito antes de 28 dias de vida (n= 127) (8).

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais.

ANÁLISE ESTATÍSTICA (MÉTODO)

Os dados coletados foram tabulados e submetidos à análise descritiva, bi e multivariadas com o auxílio do *software SPSS (Statistical Package for the Social Science - versão 17)*.

Ajustou-se o modelo linear generalizado de Poisson com a variável desfecho (óbito intra-hospitalar) como dependente e as características dos pacientes, sendo elas pessoais, clínicas e do tratamento, como variáveis independentes. Esta técnica possibilitou a obtenção de um modelo estatístico utilizado para identificação das características que interferem de forma significativa no desfecho.

Para a análise de Poisson foi realizada uma prévia univariada, com cada uma das variáveis explicativas e o desfecho de forma a avaliar a associação ao nível de significância de 0,25. Foi estimada a razão de prevalência (19) e o intervalo de 95% de confiança (IC).

Para a construção do modelo multivariado, o primeiro passo foi ajustar um modelo com todas variáveis significativas ao nível de 0,25. Passo a passo, foram retiradas as variáveis menos significativas até o modelo ser composto por todas as variáveis significativas no nível de 0,05.

O teste de Deviance foi utilizado para avaliar a qualidade de ajuste do modelo.

RESULTADOS

A taxa de mortalidade da população foi 222,4 para cada mil RNMBP nascidos vivos. A mortalidade neonatal precoce (óbitos de 0 a 6 dias de vida) correspondeu a 53% dos casos, mortalidade neonatal tardia (7 a 27 dias de vida) a 27% e pós-neonatal (28 a 364 dias) a 20%.

Características maternas e neonatais

A idade materna variou entre 15 e 48 anos e 32,2% dos RN eram de extremo baixo peso ao nascer (RNEBP). Foi realizado USTF em 92,7% das crianças e dessas 56% evoluíram com HPIV, sendo grave (III/IV) em 17,3% (tabela 1).

A média e desvio padrão de peso ao nascimento foi 1116 ± 258 g e idade gestacional $30 \pm 2,68$ semanas. Em relação às morbidades neonatais, 53,2% dos RN evoluíram com DBP (O2 28 dias), 30,3% apresentaram PCA, 17,2% HPIV grave (grau III/IV) e 14%, leucomalácia. Considerando as terapias neonatais, 72,9% usaram ventilação mecânica, 39,1% aminas para tratamento de choque e 57,5% usaram surfactante.

Tabela1- Características maternas e neonatais da população estudada, %.

Variáveis	N(%) N=499	Óbito N(%) Sim	Óbito N(%) Não
Características maternas			
Idade materna (média/DP)	27 (\pm 7)		
Primigesta	204 (40,9)	31 (15,2)	173 (84,8)
Realização de pré-natal*	440 (88)	67 (15,2)	373 (84,8)
Bolsa rota > 18h	58 (11,6)	8 (13,8)	50 (86,2)
Uso de corticoide**	301/481 (62,6)	40 (13,3)	261 (86,7)
Hipertensão materna	224 (44,9)	31 (13,8)	193 (86,2)
Centralização de fluxo	116/258 (45)	19 (16,4)	97 (83,6)
CIUR	148/326 (45)	23 (15,5)	125 (84,5)
Parto cesárea	354 (70,9)	42 (11,9)	312 (88,1)
Características neonatais			
Gemelaridade	103 (20,1)	21 (20,4)	82 (79,6)
Sexo masculino	222 (44,5)	34 (15,3)	188 (84,7)
Peso ao nascimento (média/DP)	1116 \pm 258		
Idade gestacional (média/DP)	30 \pm 2,68		
PIG	120 (24)	18 (15,0)	102 (85,0)
Apgar \leq 3 1'	102 (20,5)	35 (34,3)	67 (65,7)
Apgar \leq 6 5'	32 (6,4)	16 (50,0)	16 (50,0)
Morbidades neonatais			
Pneumotórax	24 (4,8)	10 (41,7)	14 (58,3)
DBP (O2 28 d)	198/372 (53,2)	20 (10,1)	178 (89,9)
PCA	151 (30,3)	32 (21,2)	119 (78,8)
HPIV presente	259/463 (55,9)	51 (19,7)	208 (80,3)
HPIV grau III/IV	80/463 (17,2)	30 (37,5)	50 (62,5)
Leucomalácia	65/463 (14)	18 (27,7)	47 (72,3)
NEC \geq grau 2	20 (4)	11 (55)	9 (45,0)
Sepse confirmada	171 (40,8)	27 (15,8)	144 (84,2)
Terapias neonatais			
Uso de VM	364 (72,9)	81 (22,3)	283 (77,7)
Uso de amins pós-nascimento	195 (39,1)	79 (40,5)	116 (59,5)
Uso de surfactante	287 (57,5)	67 (23,3)	220 (76,7)
Uso de adrenalina em sala de parto	5 (1)	3 (60,0)	2 (40,0)
Uso de indometacina	74/151 (49)		
Cirurgia de PCA	62/151 (41)		

* 31 mães sem dados

** 18 pacientes excluídos por terem idade gestacional maior que 34 semanas

DP desvio padrão; CIUR Crescimento intrauterino restrito; PIG pequeno para a idade gestacional; DBP displasia broncopulmonar; PCA persistência do canal arterial;

HPIV hemorragia Peri-intraventricular; NEC enterocolite necrosante; VM ventilação mecânica;

Análise Estatística dos Resultados

As variáveis candidatas ao modelo multivariado foram ($p \leq 0,25$) idade gestacional, peso ao nascimento, tipo de parto, Apgar 1' e 5', uso de adrenalina, ventilação mecânica (VM), surfactante, aminas, hipertensão materna de qualquer etiologia, corticoterapia antenatal, presença de HPIV, LPV, pneumotórax, NEC, PCA e não realização de pré-natal–
Tabela 2.

Tabela 2 – Análise univariada de características perinatais e neonatais associadas à mortalidade nos RNMBP, 2004-10.

Variáveis	ÓBITO		RP	IC 95% RP	VALOR-P
	SIM	NÃO			
Idade gestacional					
Entre 24 e 26,6	40 (54,8)	33 (45,2)	1,44	1,31 ; 1,58	0,000
Entre 27 e 29,6	29 (16,7)	145 (83,3)	1,08	1,00 ; 1,17	0,041
Entre 30 e 32,6	9 (4,8)	178 (95,2)	0,97	0,91 ; 1,04	0,427
Acima de 32,6	5 (7,7)	60 (92,3)	1		
Peso					
500 a 750g	31 (60,8)	20 (39,2)	1,54	1,41 ; 1,68	0,000
751 a 1000g	24 (21,8)	86 (78,2)	1,17	1,09 ; 1,25	0,000
1001 a 1250g	20 (13,2)	132 (86,8)	1,09	1,03 ; 1,15	0,004
1251 a 1500g	8 (4,3)	178 (95,7)	1		
Parto Vaginal	41 (28,3)	104 (71,7)	1,15	1,08 ; 1,223	0,000
Apgar 1'*					
De 0 a 3	35 (34,3)	67 (65,7)	1,25	1,16 ; 1,35	0,000
De 4 a 6	28 (19,9)	113 (80,1)	1,12	1,05 ; 1,19	0,001
De 7 a 10	19 (7,5)	235 (92,5)	1		
Apgar 5'	4 (44,4)	5 (55,6)	1,26	1,01 ; 1,58	0,043
De 0 a 3	12 (52,2)	11 (47,8)	1,33	1,16 ; 1,53	0,000
De 4 a 6	67 (14,3)	400 (85,7)	1		
De 7 a 10					
Adrenalina	3 (60,0)	2 (40,0)	1,38	1,05 ; 1,80	0,020
Ventilação mecânica	81 (22,3)	283 (77,7)	1,21	1,16 ; 1,25	0,000
Surfactante	67 (23,3)	220 (76,7)	1,15	1,09 ; 1,21	0,000
Aminas	79 (40,5)	116 (59,5)	1,39	1,32 ; 1,46	0,000
Hipertensão materna	31 (13,8)	193 (86,2)	0,96	0,91 ; 1,01	0,125
Não realização corticóide**	41 (22,8)	139 (77,2)	1,08	1,02 ; 1,15	0,009
HPIV ***	51 (19,7)	208 (80,3)	1,16	1,10 ; 1,21	0,000
Leucomalácia***	18 (27,7)	47 (72,3)	1,16	1,06 ; 1,27	0,001
Pneumotórax	10 (41,7)	14 (58,3)	1,23	1,07 ; 1,42	0,005
NEC ≥ grau 2	11 (55,0)	9 (45,0)	1,35	1,17 ; 1,56	0,000
PCA	32 (21,2)	119 (78,8)	1,06	0,99 ; 1,13	0,084
Não realização pré-natal****	8 (28,6)	20 (71,4)	1,12	0,98 ; 1,28	0,107

*2 pacientes sem dados **Excluídos 18 pacientes com IG>34 semanas

*** Excluídos 36 pacientes que não realizaram USTF, considerado qualquer grau hemorragia

****31 mães sem dados

RP razão de prevalência; IC intervalo de confiança; NEC enterocolite necrosante; PCA persistência do canal arterial.

O modelo multivariado final foi composto por amins e peso. Assim a análise multivariada (tabela 3) mostrou que dentre todas as características levantadas, o peso e o uso de amins para tratamento de choque permaneceram associadas ao óbito quando controladas por outras variáveis.

Tabela 3 – Análise de Regressão Logística para avaliar fatores associados à mortalidade nos RNMBP, 2004 – 2010.

Variáveis	ÓBITO		RP*	IC* 95% RP	VALOR-P
	SIM	NÃO			
Amins					
Sim	79 (40,5)	116 (59,5)	1,31	1,24 ; 1,38	0,000
Não	4 (1,3)	300 (98,7)	1		
Peso Nascimento					
500 a 750g	31 (60,8)	20 (39,2)	1,33	1,22 ; 1,45	0,000
751 a 1000g	24 (21,8)	86 (78,2)	1,08	1,02 ; 1,15	0,009
1001 a 1250g	20 (13,2)	132 (86,8)	1,06	1,01 ; 1,11	0,024
1251 a 1500g	8 (4,3)	178 (95,7)	1		

*RP: Razão de Prevalência; IC intervalo de confiança
 Teste de adequacidade do modelo DEVIANCE P=0,064

DISCUSSÃO

Os fatores de risco para mortalidade intra-hospitalar desses recém-nascidos na análise multivariada foram peso ao nascimento e uso de aminas para tratamento de choque.

O peso como preditor de risco para mortalidade é corroborado por outros autores. Kusuda *et al*, numa pesquisa multicêntrica nacional em RNMBP, observaram aumento do peso ao nascer em 100g como fator de proteção ao óbito com OR 0,67 (IC 95% 0,63-0,72 $p < 0,0010$), a idade gestacional não foi associada significativamente à maior chance de óbito na análise multivariada (15). Ballot *et al* observaram o peso ao nascer como principal determinante de sobrevivência OR 23,44 (IC 95%: 11,22-49,00) nos RN com peso entre 1001 e 1500g em relação àqueles com peso inferior a 1001g (20).

Em nosso estudo, a idade gestacional não foi fator de risco para mortalidade na análise multivariada, diferente do que observamos na literatura. Em um estudo onde foi construído modelo para prever sobrevivência em neonatos de 22 a 31 semanas, foi apontada a idade gestacional como poderoso preditor, pois uma diferença de cinco dias a mais na idade gestacional poderia dobrar a chance de sobrevivência (21). Evans *et al*, num estudo sobre preditores de mortalidade em prematuros (PN < 1500 g e IG < 32 semanas), observaram a idade gestacional como fator de risco preponderante para mortalidade (22). Messerschmidt *et al* concluíram que a idade gestacional ao nascimento tem se mostrado como um fator prognóstico consistente em determinar sobrevida e mortalidade neonatal (23). Contudo, a idade gestacional, diferentemente do peso não é um dado preciso, o que poderia explicar o porquê dessa variável não ter sido fator associado à mortalidade na nossa população.

Encontramos o peso e o uso de aminas como preditor de mortalidade, o que é observado em outros estudos. Numa coorte retrospectiva, realizada em hospital universitário, foi apontada a associação do choque séptico com alto índice de complicações e mortalidade, reforçando a extrema vulnerabilidade de RNMBP ao choque, especialmente, quando bactérias gram-negativas estão envolvidas na patogênese (24). Em uma pesquisa realizada na Índia, em uma população de RNMBP, observou-se associação de choque (RR 3,24) com mortalidade na análise multivariada (25). Em estudo realizado na África do Sul, em 2006/2007, pesquisando preditores de sobrevivência em crianças com muito baixo peso, encontrou-se a hipotensão como determinante de mortalidade com razão de chance para sobrevivência de OR 0.05; 95% CI 0.01 - 0.21; $p < 0,001$ (20).

Estudo realizado Japão, em 42 centros de referência (15), observou 18% de hipertensão materna. Já no nosso estudo, a porcentagem encontrada foi de 44,9%, indicando alta prevalência de risco na nossa população. Observamos um alto índice de cesárea (70%), também visto nesse estudo japonês 72% (15).

Encontramos taxa de 62% de corticoterapia antenatal, bem inferior quando comparada a 80% em estudo na Austrália/Nova Zelândia (19) e 79% em 1999-2000 num estudo da NICHD (27), porém no nosso estudo, 20% das mães tiveram tempo entre admissão hospitalar e parto, menor que 6h, o que pode ter dificultado a realização dessa terapia.

No nosso trabalho observamos taxa de mortalidade de 22,2% e alta prevalência de displasia broncopulmonar (53,2%), hemorragia peri-intraventricular grau III/IV (17,2%), leucoencefalomalácia (14%) e sepse (40,8%) quando comparado a outros países, mesmo da América Latina. Segundo dados do Neocosur de 2005 a 2007 de 15 centros terciários de países da Argentina, Chile, Peru, Uruguai e Paraguai a taxa de mortalidade intra-hospitalar foi 23,24%, displasia broncopulmonar (O2 28 d) 20,8% com variação entre os centros de 15 a 43%, hemorragia intracraniana (\geq grau III) de 7,3% (6-14) e sepse tardia 23% (15,4- 29) (28). Já num estudo realizado na Suíça em 9 unidades terciárias e unidades menores a mortalidade foi 11,8%, DBP 14,7%, HPIV (III/IV) 4,1%, leucomalácia 1,9%, sepse 10,6% (4). Estudo brasileiro realizado de 2002 a 2004 observou 17,6% de sepse, presença de HPIV 19,6%, DBP (O2 28 d) 39% e mortalidade de 32,5% (5).

Comparar estudos que incluem prematuros extremos pode ser complicado, devido às diferenças nos critérios de seleção (por exemplo, se natimortos foram incluídos), ainda há divergências em relação a características demográficas e organização dos cuidados e atitudes em relação à reanimação e suporte de vida em prematuridade extrema (29). A reanimação de prematuros extremos apresenta questões médicas, éticas e sociais complexas, não só para a família, mas também para os profissionais de saúde (30). No nosso estudo, RN abaixo de 24 semanas e 500 gramas foram excluídos. Comparações diretas de resultados neonatais em qualquer nível (local, regional ou internacional) necessitam de validação e padronização detalhadas para garantir avaliação de “igual para igual” (31).

O estudo coorte MOSAIC, '*Models of Organizing Access to Intensive Care for very preterm births*', encontrou diferenças marcantes nas taxas de natalidade, bem como mortalidade e morbidade, apesar da abordagem ter sido padronizada para validação de dados em todas as regiões da pesquisa. Uma possível explicação está nas diferenças nas políticas de não intervir, o que poderia resultar em maior número de natimortos. Outras possibilidades

estão nas diferenças entre a organização dos cuidados de pré-natal, sala de parto, diferenças entre as unidades neonatais e cuidados médicos (31).

Milligan, numa revisão sobre morbidade e mortalidade em prematuros na Europa, relembra a dificuldade de comparação de resultados entre estudos e que vieses não podem ser evitados mesmo em estudos realizados na mesma época com grupos idênticos, em termos de idade gestacional (32).

Mesmo tendo em vista toda a dificuldade de comparação entre estudos, observamos que a displasia broncopulmonar, hemorragia periventricular, sepse e leucoencefalomalácia ainda são doenças com alta prevalência na nossa população evidenciando a necessidade de implementação de melhores práticas para redução das mesmas. Concluimos que dentre todas as variáveis estudadas, o peso ao nascimento e o uso de amins impactam de forma significativa no desfecho, ou seja, estão fortemente associadas ao óbito.

O que já é sabido:

- Peso e idade gestacional são preditores de mortalidade
- Conhecer dados sobre mortalidade e morbidade neonatais subsidia processos de planejamento, gestão e avaliação voltados à população materno-infantil.

O que o estudo acrescenta:

- Peso ao nascimento e uso de amins para tratamento de choque impactam positivamente na mortalidade em uma população de recém-nascidos de muito baixo peso;

REFERÊNCIAS

1. http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr60/nvsr60_05.pdf/
2. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/inf10uf.def>
3. Arias E, MacDorman MF, Strobino DM, Guyer B. Annual summary of vital statistics-2002. *Pediatrics* [Internet]. 2003 Dec [cited 2011 Nov 1]; 112(6 Pt 1):1215–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14654589>
4. Rügger C, Hegglin M, Adams M, Bucher HU. Population based trends in mortality, morbidity and treatment for very preterm- and very low birth weight infants over 12 years. *BMC pediatrics* [Internet]. 2012 Jan [cited 2012 Mar 24];12(1):17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22356724>
5. De ABR, Sara Â, Brito JD. Assistência à saúde e mortalidade de recém-nascidos de muito baixo peso Health care and mortality of very- low-birth-weight neonates. *Revista de saúde pública*. 2007;41(6):1003–12.
6. Silveira MF, Santos IS, Barros AJD, Matijasevich A, Barros FC, Victora CG. Increase in preterm births in Brazil: review of population-based studies. *Revista de saúde pública* [Internet]. 2008 Oct;42(5):957–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18833394>
7. Eichenwald EC, Stark AR. Management and outcomes of very low birth weight. *The New England journal of medicine* [Internet]. 2008 Apr 17;358(16):1700–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18420502>
8. November P. Vermont Oxford Network Database Manual of Operations For Infants Born in 2010 Release 14.0. Network. 2010; (November 2009).
9. Williams RL, Creasy RK, Cunningham GC, Hawes WE, Norris FD, Tashiro M. Fetal growth and perinatal viability in California. *Obstetrics and gynecology* [Internet]. 1982 May [cited 2011 Oct 4];59(5):624–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7070736>
10. Leite, H. Estudo da Adaptação Fetal ao Sofrimento Crônico: Avaliação Dopplerfluxométrica, Hematimétrica e Metabólica RBGO 21 (8): 488, 1999
11. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *The Journal of pediatrics* [Internet]. 1991 Sep [cited 2011 Nov 3];119(3):417–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1880657>
12. Lubchenco LO, Hansman C, Boyd E. Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. *Pediatrics* [Internet]. 1966 Mar [cited 2011 Nov 3];37(3):403–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5906365>

13. Jobe AH. The new bronchopulmonary dysplasia. *Current opinion in pediatrics* [Internet]. 2011 Apr [cited 2012 Oct 5];23(2):167–72. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3265791&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
14. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Annals of surgery* [Internet]. 1978 Jan [cited 2011 Nov 8];187(1):1–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1396409&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
15. Kusuda S, Fujimura M, Sakuma I, Aotani H, Itani Y, Ichiba H, et al. Morbidity and mortality of infants with very low birth weight in Japan: center variation. *Pediatrics* [Internet]. 2006 Oct [cited 2010 Aug 21];118(4):e1130–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16950943>
16. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff A a, Wright LL, Carlo W a, Ehrenkranz R a, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* [Internet]. 2002 Aug;110(2 Pt 1):285–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12165580>
17. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *The Journal of pediatrics* [Internet]. 1978 Apr [cited 2011 Nov 3];92(4):529–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/305471>
18. Leviton A, Paneth N, Reuss ML, Susser M, Allred EN, Dammann O, et al. Maternal infection, fetal inflammatory response, and brain damage in very low birth weight infants. *Developmental Epidemiology Network Investigators. Pediatric research* [Internet]. 1999 Nov [cited 2011 Nov 3];46(5):566–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10541320>
19. Li MS. Métodos para estimar razão de prevalência em estudos de corte transversal *Methods for estimating prevalence ratios in cross-sectional studies.* 2008;42(6):992–8.
20. Ballot DE, Chirwa TF, Cooper P a. Determinants of survival in very low birth weight neonates in a public sector hospital in Johannesburg. *BMC pediatrics* [Internet]. 2010 Jan;10:30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2885379/>
21. Cole TJ, Hey E, Richmond S. The PREM score: a graphical tool for predicting survival in very preterm births. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* [Internet]. 2010 Jan [cited 2010 Aug 10];95(1):F14–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19700396>
22. Evans N, Hutchinson J, Simpson JM, Donoghue D, Darlow B, Henderson-Smart D. Prenatal predictors of mortality in very preterm infants cared for in the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* [Internet]. 2007 Jan [cited 2011 Feb 9];92(1):F34–40. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2675296&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

23. Messerschmidt a, Olischar M, Birnbacher R, Sauer a, Weber M, Puschnig D, et al. Is it Possible to Make a Reliable Prognosis within the First Hour of Life for Very Low Birth Weight Infants Delivered after Preterm Premature Rupture of Membranes? *Neonatology* [Internet]. 2010 Aug 27 [cited 2010 Oct 10];99(2):146–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20798553>
24. Kermorvant-Duchemin E, Laborie S, Rabilloud M, Lapillonne A, Claris O. Outcome and prognostic factors in neonates with septic shock. *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* [Internet]. 2008 Mar [cited 2012 Jan 24];9(2):186–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18477932>
25. Basu S, Rathore P, Bhatia BD. Predictors of mortality in very low birth weight neonates in India. *Singapore medical journal* [Internet]. 2008 Jul;49(7):556–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18695864>
26. Fanaroff a. The NICHD neonatal research network: changes in practice and outcomes during the first 15 years. *Seminars in Perinatology* [Internet]. 2003 Aug [cited 2011 Jun 7];27(4):281–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0146000503000557>
27. D'Apremont, Tapia J, Gederline A, Garcia M, Marchal Z, et al. *Neocosur: Informe Anual 2008 Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá 2008; 27 (4)* Available from: redalyc.uaemex.mx/pdf/912/91211281007.pdf
28. Markestad T, Kaaresen PI, Rønnestad A, Reigstad H, Lossius K, Medbø S, et al. Early death, morbidity, and need of treatment among extremely premature infants. *Pediatrics* [Internet]. 2005 May [cited 2011 Nov 1];115(5):1289–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15867037>
29. Frontanes A, García-Fragoso L, García I, Rivera J, Valcárcel M. Outcome of very-low-birth-weight infants who received epinephrine in the delivery room. *Resuscitation* [Internet]. 2011 Apr [cited 2011 Nov 1];82(4):427–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21272985>
30. Draper ES, Field DJ. Epidemiology of prematurity--how valid are comparisons of neonatal outcomes? *Seminars in fetal & neonatal medicine* [Internet]. 2007 Oct [cited 2011 Nov 1];12(5):337–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17588508>
31. Zeitlin J, Draper ES, Kollée L, Milligan D, Boerch K, Agostino R, et al. Differences in rates and short-term outcome of live births before 32 weeks of gestation in Europe in 2003: results from the MOSAIC cohort. *Pediatrics* [Internet]. 2008 Apr [cited 2011 Sep 1];121(4):e936–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18378548>
32. Milligan DW a. Outcomes of children born very preterm in Europe. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* [Internet]. 2010 Jul [cited 2011 Apr 10];95(4):F234–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20576663>

ARTIGO 2

Outcome of Extremely birth weight infants (501 – 999g)

Juliana Righi dos Santos¹Mário Dias Júnior²Maria Cândida Ferrarez Bouzada³

¹ Médica Neonatologista do Hospital das Clínicas – Universidade Federal de Minas Gerais.

² Professor do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina – Universidade Federal de Minas Gerais e médico obstetra do Hospital das Clínicas – Universidade Federal de Minas Gerais.

³ Professora do Departamento de Pediatria e do Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina – Universidade Federal de Minas Gerais

Resumo

Background: avaliação da mortalidade neonatal é importante porque traduz a qualidade do atendimento prestado. Os serviços devem avaliar periodicamente seus resultados reportando-se aos centros de referência a fim de que ações sejam implantadas, visando aumentar sobrevida, reduzir complicações e melhorar o prognóstico dos prematuros.

Objetivos: identificar fatores de risco perinatais para a mortalidade intra-hospitalar de recém-nascidos de extremo baixo peso e conhecer as morbidades associadas.

Métodos: estudo transversal retrospectivo realizado em hospital de cuidados terciários. Os dados foram coletados a partir de registros médicos dos 173 recém-nascidos com peso 500-999 gramas no período de janeiro/2004 a dezembro/2010. As variáveis maternas e neonatais foram submetidas a análises estatísticas uni e multivariada utilizando o SPSS. 17.

Resultados: Média e desvio padrão da idade gestacional foi $27,48 \pm 2,04$ semanas e para o peso $816,84 \pm 124g$. A mortalidade foi 360,4/1000 nascidos vivos. Idade gestacional, peso nascimento, parto vaginal, baixos valores de Apgar no primeiro e quinto minuto, adrenalina na sala de parto, ventilação mecânica, amins, surfactante, gemelaridade, presença de hemorragia intraventricular tiveram associação com maior mortalidade. Corticoterapia antenatal e hipertensão materna foram fatores de proteção. Após análise multivariada, os preditores de mortalidade foram presença de hemorragia peri-intraventricular grau III e IV razão de prevalência (RP) 1,19 (IC95%, 1,05-1,37), o uso de amins no tratamento do choque RP 1,43 (IC95% 1,33-1,56) e uso de adrenalina na reanimação em sala de parto RP 1,20 (IC95% 1,06-1,35).

Conclusão: HPIV grave (grau III/IV), uso de amins e adrenalina na sala de parto são preditores de mortalidade nessa população.

Palavras chaves: morbidade, mortalidade, recém-nascido extremo baixo peso.

INTRODUÇÃO:

Durante as últimas duas décadas tem havido uma melhoria notável na sobrevivência de crianças de extremo baixo peso (EBP) e o limite de viabilidade continua se expandindo para idades gestacionais cada vez mais baixas o que acarreta aumento do risco de complicações neonatais em curto e longo prazo as quais essas crianças estão expostas [1]. Embora o nascimento de RNEBP não ultrapasse 1 % de todos os nascidos vivos é nesta faixa de peso que há a maior concentração de óbitos perinatais. No Brasil é grande a variação do número de óbitos neonatal entre os serviços, estudo envolvendo oito maternidades e um total de 17.219 crianças, 84% dos óbitos precoces foram constituídos de recém-nascidos com peso menor que 1000g [2].

Esses pacientes podem apresentar várias morbidades na internação inicial como sepse, enterocolite necrosante, displasia broncopulmonar, leucoencefalomalácia, persistência do canal arterial, hemorragia periventricular o que pode contribuir para aumento da duração da internação, re-hospitalizações, causar sofrimento psicológico para as famílias e evoluir posteriormente para deficiências como paralisia cerebral, atraso cognitivo, perda auditiva e cegueira [3].

Entender os fatores associados à sobrevivência dessas crianças auxilia intervenções e planejamentos futuros [1]. Portanto, o objetivo desse estudo é conhecer os fatores de risco para mortalidade intra-hospitalar dos recém-nascidos de extremo baixo peso (RNEBP) nascidos em hospital de referência e as morbidades associadas.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram elegíveis para o estudo todos os recém-nascidos de extremo baixo peso (< 1000 gramas), nascidos vivos, admitidos no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil, entre janeiro/2004 a dezembro/2010. Foram excluídos pacientes com malformações e desordens cromossômicas, aqueles com idade gestacional inferior a 24 semanas e peso menor que 500g. Os pacientes que tiveram óbito com menos de 12 horas de vida foram excluídos das análises de morbidade (n=30). A população estudada foi composta por 173 pacientes (FIG1).

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais.

Informações e definições

As informações foram obtidas dos registros obstétricos e neonatais e abrangeram todo período de internação hospitalar até alta ou óbito intra-hospitalar.

As características maternas e obstétricas incluíram idade (anos), paridade, assistência pré-natal, presença de bolsa rota por tempo prolongado, gemelaridade, doenças maternas como síndrome hipertensiva de qualquer etiologia, tipo de parto e corticoterapia antenatal, considerada presente se pelo menos uma dose foi administrada [4].

As características neonatais incluíram peso, sexo, índice de Apgar com 1 e 5 minutos, uso de adrenalina para ressuscitação em sala de parto, idade gestacional determinada pela melhor estimativa obstétrica com base na data da última menstruação ou ultrassonografia antes de 20 semanas ou através do exame físico. [5]. Foram considerados pequenos para idade gestacional se peso de nascimento/idade gestacional estivesse abaixo do percentil 10 [6]. Outras variáveis referentes ao desfecho foram extraídas como persistência do canal arterial (PCA) confirmada por ecocardiograma, pneumotórax, enterocolite necrosante (NEC) pelos critérios de Bell, estágio 2 ou mais. [7], sepse confirmada por hemocultura [8], leucoencefalomalácia periventricular (LPV) [9], hemorragia periventricular (HPIV) segundo Papile (considerou-se grau mais grave de hemorragia se várias ultrassonografias transfontanelar foram realizadas) [4,10], displasia broncopulmonar (DBP) definida como dependência ao oxigênio acima de 21%, por período igual ou superior a 28 dias ou uso de O₂ com 36 semanas de idade gestacional corrigida [11]. Também foram consideradas terapias

neonatais como uso de surfactante, ventilação mecânica (VM), tratamento medicamentoso ou cirúrgico do PCA e uso de aminas para tratamento de choque.

Nas análises subsequentes, ao se avaliar presença de leucomalácia e hemorragia periventricular foram excluídos os pacientes que não realizaram USTF (n= 19), se DBP foram excluídas as crianças que receberam alta hospitalar ou tiveram óbito antes de 28 dias de vida (n= 51) ou antes de 36 semanas de idade gestacional corrigida (n= 72) [4].

ANÁLISE ESTATÍSTICA:

As análises foram realizadas utilizando-se *software SPSS (Statistical Package for the Social Science - versão 17)*. Os dados numéricos foram expressos pela média e desvio padrão e as variáveis categóricas pelas proporções.

Para verificar a associação entre as variáveis independentes e o desfecho (óbito) utilizou-se a razão de prevalência (RP), determinada pelo modelo linear generalizado de Poisson com função de ligação logaritmo e variância robusta [12]. Foi realizada uma análise univariada com cada uma das variáveis explicativas e o desfecho de forma a avaliar a associação ao nível de significância de 0,25. Foi estimada a razão de prevalência e o intervalo de 95% de confiança (IC). Na análise de regressão logística apenas as variáveis significativas ao nível de 0,25 entraram no modelo. Passo a passo, foram retiradas as variáveis menos significativas até o modelo ser composto por todas as variáveis significativas ao nível de 0,05. O teste de Deviance foi utilizado para avaliar a qualidade de ajuste do modelo.

Resultados

Características da população

De um total de 258 pacientes, 30 foram a óbito com menos de 12 horas de vida, sendo portanto excluídos das análises de morbidade (N=173). A taxa de mortalidade da população foi 360,4 para cada mil RNEBP nascidos vivos. A mortalidade neonatal precoce (óbitos de 0 a 6 dias de vida) correspondeu a 56% dos casos; mortalidade neonatal tardia (7 a 27 dias de vida) a 28% e pós-neonatal (28 a 364 dias) a 16%. A tabela 1 mostra as características maternas e de todos os RNEBP nascidos no período de janeiro/2004 a dezembro/2010.

Insira Tabela 1

Análise estatística dos resultados

As variáveis que não foram candidatas à análise multivariada ($p > 0,25$) foram idade materna, primípara, bolsa rota, PCA, NEC, sepse, realização de pré-natal, sexo, leucomalácia e DBP (essa última variável não entrou na multivariada devido ao alto percentual de informações excluídas) são dados na tabela 2.

Insira Tabela 2

As variáveis candidatas ao modelo multivariado foram ($p \leq 0,25$) peso e idade gestacional ao nascimento, corticoterapia antenatal, tipo de parto, Apgar de 1' e 5', uso de adrenalina em sala de parto, pneumotórax, ventilação mecânica (VM), HPIV, síndromes hipertensivas maternas de qualquer etiologia, gemelaridade, uso de amins e surfactante na tabela 3.

Insira Tabela 3

A análise multivariada (tabela 4) mostrou que dentre todas as características levantadas o uso de amins no tratamento do choque, o uso de adrenalina na reanimação em sala de parto e a presença de hemorragia peri-intraventricular grave são preditores de mortalidade.

Insira Tabela 4

DISCUSSÃO

O peso da população estudada variou de 691,8g – 940,2g e a idade gestacional de 25 semanas – 29 semanas. São vários os fatores de risco listados na literatura e que contribuem para a mortalidade de RNEBP como hemorragia pulmonar, síndrome do desconforto respiratório, hemorragia intraventricular e sepse [13].

No presente estudo, os fatores de risco associados ao desfecho - óbito intra-hospitalar -, na análise multivariada, foram: HPIV grave (grau III e IV), uso de amins para tratamento de choque e adrenalina na sala de parto.

A associação de HPIV a maior mortalidade e morbidade em recém-nascidos prematuros é relatada na literatura. Tagare *et al* estudaram RN de extremo baixo peso e acharam a HPIV como uma importante causa de morte neste grupo (22,5%) [13]. Adams-Chapman *et al* sugerem que crianças com peso extremamente baixo ao nascer com hemorragia grave que requerem a inserção de shunt têm maior risco de mortalidade e desenvolvimento neurológico adverso quando comparadas a crianças sem hemorragia grave [1].

O uso de amins foi preditor de mortalidade nessa população, também corroborado por outros autores. Trabalho sobre a relação da hipotensão tratada com fluídos, e/ou amins nas primeiras 72h de vida e morbidade e mortalidade em RNEBP apontou que esses RN são mais propensos ao óbito, atraso no desenvolvimento motor, perda de audição e em relação àqueles que nunca receberam tratamento para hipotensão [14]. Dempsey *et al.* em estudo sobre hipotensão permissiva em crianças com extremo baixo peso ao nascer com sinais de boa perfusão observaram que o tratamento da hipotensão com amins e fluidos foi um fator independente associado a maior mortalidade nesses pacientes, odds ratio 8.0 (95% CI 2.3 to 28, $p < 0.001$) [15].

O uso de adrenalina em sala de parto está associada à maior mortalidade também confirmado pelo presente estudo e por outros autores. Estudando um coorte de RNEBP que receberam ressuscitação cardiopulmonar em sala de parto, definida como compressões torácicas, uso de medicamentos (adrenalina) ou ambas observou-se aumento da mortalidade com 12 horas de vida (OR 3,69; 95% CI 2,98 – 4,57), com 120 dias de vida (OR 2,22; 95% CI, 1,93 – 2,57), maior percentual de pneumotórax (OR 1,28; 95% CI 1,48 – 2,99), hemorragia intraventricular grau 3 a 4 (OR 1,47, 95% CI 1,23 – 1,74), displasia broncopulmonar (OR 1,34; 95% CI, 1,13 – 1,59) confirmando que a ressuscitação cardiopulmonar é um fator de mau prognóstico para taxas de mortalidade mais altas nessa

população [16]. Coorte retrospectivo sobre o impacto da reanimação cardiovascular na sala de parto em RNEBP não observou suporte para afirmar pior sobrevida ou morbidade não neurológica significativa nessa população, porém foi notado um aumento do risco de desenvolvimento de danos cerebrais quase três vezes maior quando a reanimação foi utilizada [17]. Já revisão Cochrane (2002) não encontrou estudos randomizados e controlados que avaliassem a administração de adrenalina para os natimortos ou RNEBP. As recomendações atuais para o uso de adrenalina em RN são baseadas apenas em evidências derivadas a partir de modelos animais e de literatura com humanos adultos, concluindo que ensaios clínicos randomizados em recém-nascidos são urgentemente necessários para determinar o papel da epinefrina nessa população [18].

Observamos alto percentual de hemorragia peri-intraventricular (79,9%), sepse (47,9%), leucomalácia (28%) e mortalidade (45,8%), a displasia broncopulmonar (considerando uso de oxigênio com 36 semanas de idade gestacional corrigida) ocorreu em 45,5% dos casos e em 81,9% (considerando uso de oxigênio com 28 dias de vida). Já o uso de corticoterapia correspondeu a 57,8%, percentual baixo quando comparado à literatura. Em estudo realizado em um centro terciário de cuidados intensivos em RNEBP (2000/2002) observou mortalidade de 32%, displasia broncopulmonar (O2 36 semanas) de 51%, leucomalácia 4%, HPIV 22%, sepse 37%, já o índice de uso de corticóide foi 78% [19], superior ao nosso estudo (57,8%).

Encontramos na análise univariada as síndromes hipertensivas maternas de qualquer etiologia como fator de proteção ao óbito, o que não foi confirmado na multivariada. Gruslin et al descrevem que a pré-eclâmpsia está associada com grande número de complicações perinatais e neonatais a curto e longo prazo incluindo a morte, porém ela pode conferir alguma vantagem de sobrevivência aos recém-nascidos prematuros em comparação com aquelas nascidas após o trabalho de parto prematuro espontâneo. Os autores afirmam que resultados em longo prazo para as crianças nascidas prematuramente são dependentes da idade gestacional e não está claro se a vantagem de sobrevivência conferida pela pré-eclâmpsia se traduz em melhores resultados no desenvolvimento neurológico tardio [20]. Em outro estudo caso controle para determinar se havia diferenças na morbidade e mortalidade neonatal entre prematuros de 24 a 28 semanas observou que a sobrevivência neonatal foi semelhante nos dois grupos (72% e 79% para o grupo com pré-eclâmpsia e normotensos respectivamente) [21] indicando a controvérsia do efeito da hipertensão materna sobre a morbi/mortalidade de prematuros extremos.

Identificamos o peso e idade gestacional como fatores de risco associados ao óbito somente na análise univariada, contudo já é um consenso da literatura que ambos são preditores de mortalidade e morbidade. Itabashi et al encontraram taxa de mortalidade intrahospitalar de 17% em RNEBP no Japão em 2005 e observaram que os fatores envolvidos na mortalidade desses recém-nascidos incluíam baixa idade gestacional, baixo peso ao nascimento, sexo masculino, gemelaridade, transferência do RN após nascimento e instituições com menos de 10 crianças (EBP) ao ano) [22].

Comparar estudos que incluem prematuros extremos pode ser complicado devido às diferenças nos critérios de seleção (por exemplo, se natimortos foram incluídos), ainda há diferenças em relação a características demográficas e organização dos cuidados e atitudes em relação à reanimação e suporte de vida em prematuridade extrema [23]. A reanimação de prematuros extremos apresenta questões médicas, éticas e sociais complexas não só para a família quanto para os profissionais de saúde [24], no nosso estudo RN abaixo de 24 semanas e 500 gramas foram excluídos por ainda estarem abaixo do limite de viabilidade no nosso hospital. Comparações diretas de resultados neonatais em qualquer nível (unidade, regional ou internacional) necessitam de validação e padronização detalhadas para garantir avaliação de “igual para igual” [25].

Mesmo tendo em vista toda a dificuldade de comparação entre estudos observamos alta taxa de mortalidade e que hemorragia periventricular, sepse e leucoencefalomalácia ainda são doenças com alta prevalência na nossa população evidenciando a necessidade de implementação de melhores práticas para redução das mesmas.

Concluimos que dentre todas as variáveis levantadas a presença de HPIV grave, o uso de aminas para choque e o uso de adrenalina na reanimação em sala de parto impactam de forma significativa no desfecho, ou seja, estão fortemente associadas ao óbito. Conhecer dados como mortalidade e morbidade neonatais subsidiam processos de planejamento, gestão e avaliação de políticas de saúde voltadas para a população materno-infantil.

REFERÊNCIAS

1. Adams-Chapman I, Hansen NI, Stoll BJ, Higgins R. Neurodevelopmental Outcome of Extremely Low Birth Weight Infants With Posthemorrhagic Hydrocephalus Requiring Shunt Insertion. *PEDIATRICS* [Internet]. 2008 May 1 [cited 2012 Feb 6];121(5):e1167–77. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2007-0423>
2. Almeida MFB de, Guinsburg R, Martinez FE, Procianoy 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* [Internet]. 2008 Aug [cited 2014 Feb 5];84(4). Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S0021-75572008000400004>
3. Horbar JD, Carpenter JH, Badger GJ, Kenny MJ, Soll RF, Morrow KA, et al. Mortality and neonatal morbidity among infants 501 to 1500 grams from 2000 to 2009. *Pediatrics* [Internet]. 2012 Jun [cited 2012 Jul 29];129(6):1019–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22614775>
4. November P. Vermont Oxford Network Database Manual of Operations For Infants Born in 2010 Release 14.0. Network. 2010;(November 2009).
5. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *The Journal of pediatrics* [Internet]. 1991 Sep [cited 2011 Nov 3];119(3):417–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1880657>
6. Lubchenco LO, Hansman C, Boyd E. Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. *Pediatrics* [Internet]. 1966 Mar [cited 2011 Nov 3];37(3):403–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5906365>
7. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Annals of surgery* [Internet]. 1978 Jan [cited 2011 Nov 8];187(1):1–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1396409&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
8. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff A a, Wright LL, Carlo W a, Ehrenkranz R a, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* [Internet]. 2002 Aug;110(2 Pt 1):285–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12165580>
9. Leviton A, Paneth N, Reuss ML, Susser M, Allred EN, Dammann O, et al. Maternal infection, fetal inflammatory response, and brain damage in very low birth weight infants. *Developmental Epidemiology Network Investigators. Pediatric research* [Internet]. 1999 Nov [cited 2011 Nov 3];46(5):566–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10541320>

10. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *The Journal of pediatrics* [Internet]. 1978 Apr [cited 2011 Nov 3];92(4):529–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/305471>
11. Jobe AH. The new bronchopulmonary dysplasia. *Current opinion in pediatrics* [Internet]. 2011 Apr [cited 2012 Oct 5];23(2):167–72. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3265791&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
12. Lin DY, Wei LJ. The robust Inference for the Cox Proportional Hazards Model. *J Am Stat Assoc*. 1989;84(408):1074-8. DOI: 10.2307/2290085
13. Tagare A, Chaudhari S, Kadam S, Vaidya U, Pandit A, Sayyad MG. Mortality and morbidity in extremely low birth weight (ELBW) infants in a neonatal intensive care unit. *Indian journal of pediatrics* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Feb 6];80(1):16–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23150228>
14. Fanaroff JM, Wilson-Costello DE, Newman NS, Montpetite MM, Fanaroff AA. Treated hypotension is associated with neonatal morbidity and hearing loss in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* [Internet]. 2006 Apr [cited 2012 Feb 6];117(4):1131–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16585307>
15. Dempsey EM, Al Hazzani F, Barrington KJ. Permissive hypotension in the extremely low birthweight infant with signs of good perfusion. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* [Internet]. 2009 Jul [cited 2012 Oct 5];94(4):F241–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19174413>
16. Wyckoff MH, Salhab WA, Heyne RJ, Kendrick DE, Stoll BJ, Laptook AR. Outcome of extremely low birth weight infants who received delivery room cardiopulmonary resuscitation. *The Journal of pediatrics* [Internet]. 2012 Feb [cited 2012 Oct 5];160(2):239–244.e2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21930284>
17. Sancheztorres a, Garciaalix a, Cabanas F, Elorza M, Madero R, Perez J, et al. Impacto de la reanimación cardiopulmonar avanzada en recién nacidos pretérmino de extremado bajo peso. *Anales de Pediatría* [Internet]. 2007 Jan [cited 2011 Nov 1];66(1):38–44. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1695403307702916>
18. Ziino AJA, Davies MW, Davis PG. Epinephrine for the resuscitation of apparently stillborn or extremely bradycardic newborn infants. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002(3). Art. No.: CD003849. DOI: 10.1002/14651858.CD003849
19. Draper ES, Field DJ. Epidemiology of prematurity--how valid are comparisons of neonatal outcomes? *Seminars in fetal & neonatal medicine* [Internet]. 2007 Oct [cited 2011 Nov 1];12(5):337–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17588508>

20. Cetinkaya M, Ozkan H, Köksal N, Karali Z, Ozgür T. Neonatal outcomes of premature infants born to preeclamptic mothers. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians* [Internet]. 2010 May [cited 2012 Feb 6];23(5):425–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19670043>
21. Hiett AK, Brown HL, Britton KA. Outcome of infants delivered between 24 and 28 weeks' gestation in women with severe pre-eclampsia. *The Journal of maternal-fetal medicine* [Internet]. 2001 Oct [cited 2012 Feb 6];10(5):301–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11730491>
22. Itabashi K, Horiuchi T, Kusuda S, Kabe K, Itani Y, Nakamura T, et al. Mortality rates for extremely low birth weight infants born in Japan in 2005. *Pediatrics* [Internet]. 2009 Feb [cited 2012 Oct 5];123(2):445–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19171608>
23. Markestad T, Kaaresen PI, Rønnestad A, Reigstad H, Lossius K, Medbø S, et al. Early death, morbidity, and need of treatment among extremely premature infants. *Pediatrics* [Internet]. 2005 May [cited 2011 Nov 1];115(5):1289–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15867037>
24. Frontanes A, García-Fragoso L, García I, Rivera J, Valcárcel M. Outcome of very-low-birth-weight infants who received epinephrine in the delivery room. *Resuscitation* [Internet]. 2011 Apr [cited 2011 Nov 1];82(4):427–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21272985>
25. Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, Siner B, Taylor G, Schluchter M, et al. Improved neurodevelopmental outcomes for extremely low birth weight infants in 2000-2002. *Pediatrics* [Internet]. 2007 Jan [cited 2011 Sep 7];119(1):37–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17200269>

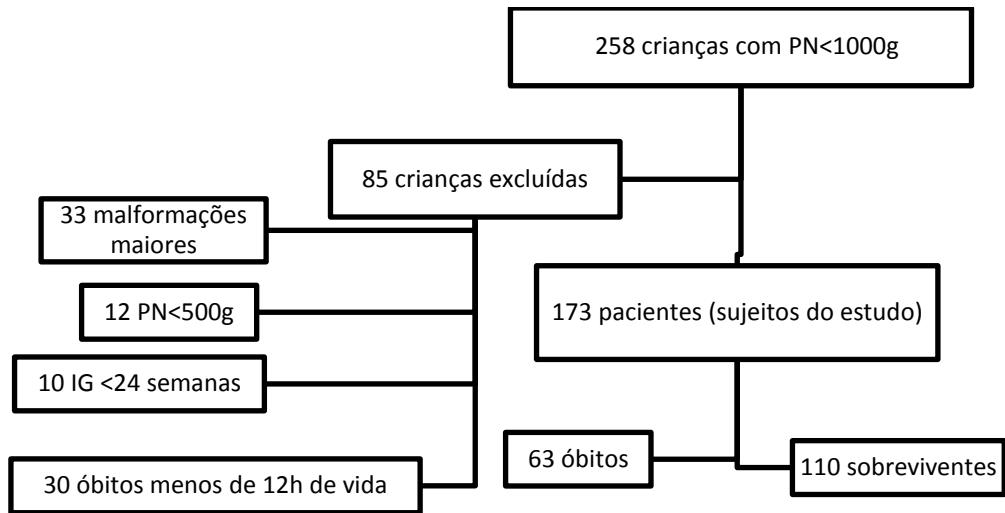


Figura 1 - Fluxograma com detalhes de inclusão e exclusão dos recém-nascidos de extremo baixo peso ao nascer

Tabela1- Características maternas e neonatais da população estudada - recém-nascidos de extremo baixo peso ao nascer (501 – 999g) no período de janeiro de 2004 a dezembro de 2010.

Variáveis	N(%) N=173
Características maternas	
Idade materna (média/DP)	27,5 ±7,2
Primípara	76 (43,9)
Pré-natal	149 (86,0)
Bolsa rota (> 18h)	13 (7,5)
Corticoide antenatal	100 (57,8)
Hipertensão materna	83 (47,9)
Parto cesárea	109 (63,0)
Características neonatais	
Gemelaridade	34 (19,6)
Sexo masculino	72 (41,6)
Peso nascimento, (média/DP) g	816 ± 124,2
Idade gestacional (média/DP) semanas	27,48 ±2,04
PIG	58 (33,5)
Apgar ≤ 3 1'	65 (37,5)
Apgar ≤ 6 5'	26 (15,0)
Morbidades Neonatais	
Pneumotórax	18 (10,4)
DBP (O2 28 dias)	100/122 (81,9)
BPD (O2 36 semanas)	46/101 (45,5)
PCA	87 (50,2)
HVI qualquer grau	123/154(79,9)
LPV	44/154 (28,0)
NEC ≥ grau 2	10 (5,7)
Sepses	83 (47,9)
Terapias neonatais	
Uso de ventilação mecânica	163 (94,2)
Uso aminas tratamento choque	108 (62,4)
Surfactante	139 (80,0)
Uso adrenalina sala de parto	4 (2,3)
PCA	
Indometacina	36/87 (41,4)
Cirurgia	65/87 (40,2)

DP desvio-padrão; PIG pequenos para a idade gestacional; DBP displasia broncopulmonar; PCA persistência do canal arterial; HVI hemorragia intraventricular; LPV leucomalácia; NEC enterocolite necrosante.

Tabela 2: Análise univariada: variáveis que não tiveram associação à mortalidade em 173 recém-nascidos de extremo baixo peso ao nascer (501 – 999g) no período de janeiro de 2004 a dezembro de 2010.

Variáveis	RP	IC95% RP	P
Idade Materna <35	1,010	0,89 ; 1,15	0,879
Primípara	0,955	0,86 ; 1,06	0,392
PCA	0,972	0,88 ; 1,08	0,595
NEC	1,106	0,89 ; 1,37	0,354
Sepse	0,953	0,85 ; 1,07	0,414
Cuidado Pré-natal	0,989	0,80 ; 1,23	0,922
Sexo feminino	0,996	0,90 ; 1,11	0,944
LPV	1,054	0,93 ; 1,19	0,407
BR (> 18h)	0,895	0,74 ; 1,09	0,263
DBP (O2 28days) *	1,090	0,98 ; 1,21	0,098
DBP (O2 36semanas)*	1,070	0,98 ; 1,16	0,121

Razão de prevalência RP; IC intervalo de confiança; PCA persistência do canal arterial; NEC enterocolite necrosante; LPV leucomalácia; BR ruptura prematura das membranas; DBP displasia broncopulmonar;

*variáveis que não foram incluídas no modelo multivariado devido ao alto percentual de informações excluídas;

Tabela 3: Análise univariada: variáveis que tiveram associação à mortalidade em 173 recém-nascidos de extremo baixo peso ao nascer (501 – 999g) no período de janeiro de 2004 a dezembro de 2010.

Variáveis	RP	IC95% RP	P
Peso ao nascimento			
<=749	1,261	1,13 ; 1,40	0,000
>750			
IG	0,931	0,91 ; 0,95	0,000
Corticoide Antenatal	0,865	0,78 ; 0,96	0,006
Vaginal	1,21	1,09 ; 1,34	0,000
Apgar 1'			
0 a 3	1,19	1,05 ; 1,35	0,008
4 a 6	1,07	0,94 ; 1,22	0,313
7 a 10	1	1	
Apgar 5'			
0 a 3	1,13	0,89 ; 1,44	0,311
4 a 6	1,22	1,04 ; 1,41	0,012
7 a 10	1	1	
Uso de adrenalina SP	1,291	1,01 ; 1,66	0,043
Pneumotórax	1,112	0,94 ; 1,31	0,202
Ventilação mecânica	1,387	1,31 ; 1,46	0,000
HVI			
Leve (grau I e II)	1,107	0,98 ; 1,25	0,106
Grave (grau III e IV)	1,376	1,21 ; 1,57	0,000
Ausente	1		
Hipertensão materna	0,915	0,82 ; 1,02	0,095
Nascimentos múltiplos	1,099	0,97 ; 1,25	0,149
Uso de aminas tratamento choque	1,550	1,45 ; 1,66	0,000
Uso de surfactante	1,236	1,10 ; 1,39	0,000

RP Razão de prevalência; IC intervalo de confiança; IG idade gestacional; SP sala de parto; HIV hemorragia intraventricular;

Tabela 4: Análise multivariada: fatores associados à mortalidade em 173 recém-nascidos de extremo baixo peso ao nascer (501 – 999g) no período de janeiro de 2004 a dezembro de 2010.

Variáveis	Óbito		RP	IC95% RP	p
	Sim	Não			
HIV					
Grave	27 (50,9)	26(49,1)	1,199	1,05 ; 1,37	0,007
Leve	15 (21,4)	55 (78,6)	1,102	0,98 ; 1,24	0,094
Ausente	3 (9,7)	28 (90,3)	1		
Uso aminas					
Sim	62 (57,4)	46 (42,6)	1,438	1,33 ; 1,56	0,000
Não	1 (1,5)	64 (98,5)	1		
Adrenalina(SP)					
Sim	3 (75,0)	1 (25,0)	1,200	1,06 ; 1,35	0,003
Não	60 (35,5)	109 (64,5)	1		

RP: razão de prevalência; IC intervalo de confiança; HVI hemorragia intraventricular; SP sala de parto.

Adequacidade do modelo Teste Deviance p=0,096

6 COMENTÁRIOS FINAIS

A prematuridade é multifatorial acarretando às famílias e à sociedade um custo social e financeiro de difícil mensuração, além de exigir da estrutura assistencial capacidade técnica e equipamentos nem sempre disponíveis. Altera a estrutura familiar diretamente, afetando as expectativas e anseios que permeiam a perinatalidade. É difícil avaliar os elementos que influenciam e são influenciados pelo complexo processo do nascimento prematuro.

Dados sobre a gravidez, o parto e as condições da criança ao nascer são relevantes para análises epidemiológicas, estatísticas, demográficas, e para a definição de prioridades das políticas de saúde. O resultado esperado de uma gestação é a obtenção de recém-nascido sadio, com mínimo trauma para a mãe. Em algumas situações, isso não é possível, devido a complicações durante a gravidez ou parto, ou com o concepto.

Investigar óbitos representa um meio importante de mobilização tanto de profissionais de saúde quanto da própria sociedade para redução da mortalidade infantil em níveis mais aceitáveis e uma importante estratégia para organização e melhoria da qualidade da assistência à saúde e, conseqüentemente, redução e prevenção do óbito infantil. As estatísticas sobre mortalidade e morbidade permitem o refinamento constante das condutas e técnicas.

Na revisão da literatura desse estudo, ficou clara a relação inversa entre peso ao nascimento e idade gestacional com mortalidade e morbidade neonatais. A prematuridade está associada a riscos, agravos e sequelas de diversos tipos com diferentes conseqüências no processo do desenvolvimento e crescimento infantil. Há diversas intervenções que podem prevenir, minimizar e até mesmo evitar o parto prematuro e suas conseqüências.

Nosso estudo focou a mortalidade e morbidade de uma população de alto risco, os recém-nascidos de muito baixo peso. Mesmo com todas as dificuldades de comparação entre estudos, já mencionadas, encontramos alta prevalência de hemorragia peri-intraventricular, leucomalácia, displasia broncopulmonar e sepse em relação à literatura nacional, da América Latina e internacional. A mortalidade foi semelhante aos estados do sudeste brasileiro e trabalhos da América Latina mas ainda distantes dos centros de referência internacionais. Observamos que a maioria das nossas gestantes tinha pelo menos uma consulta de pré-natal o que nos faz pensar na qualidade prestada nesse atendimento. A realização da corticoterapia ainda está muito longe do ideal, apesar das dificuldades da nossa população em chegar ao hospital com tempo hábil para a realização dessa terapêutica. Diante dos resultados obtidos,

ênfatiza-se a necessidade de melhorar os cuidados pré, peri e pós-natais com o objetivo de redução tanto de óbitos quanto morbidades que podem trazer graves sequelas a essas crianças.

Devemos lembrar das limitações do nosso estudo. Por ser estudo retrospectivo muitas vezes há comprometimento da qualidade das informações colhidas, e também a grande dificuldade em comparar estudos em neonatologia.

Conhecer quais os preditores de mortalidade e morbidade dessa população é condição determinante para implementação de intervenções e condutas que tenham impacto na redução das mesmas. Afinal, a principal forma de intervir e prevenir agravos ou riscos é justamente o conhecimento e o monitoramento do complexo processo do nascimento e os fatores que nele interferem, o que é fundamental para a assistência de qualidade efetiva ao binômio mãe-filho, bem como otimizar e racionalizar o atendimento prestado em todas as etapas do ciclo reprodutivo, priorizando as ações de prevenção, recuperação e manutenção da vida. Portanto, deve-se prever e considerar riscos e prognósticos, para que se possa eventualmente instaurar e promover medidas preventivas.

Concluimos que a avaliação contínua da assistência prestada aos recém-nascidos de risco é de suma importância, pois só o conhecimento permite que medidas sejam tomadas para modificar intervenções, adotar novas práticas que melhorem a assistência e, conseqüentemente, o resultado final. É necessário que haja assistência pré-natal com qualidade com controle da hipertensão arterial, maior uso da corticoterapia com acesso à gestante em tempo oportuno à maternidade. Diminuir morbidades com uso de novas técnicas de ventilação como o ressuscitador neonatal, assistência ventilatória adequada mantendo os parâmetros ventilatórios mais fisiológicos, evitando hiperóxia. Adequado controle térmico e manejo hídrico além de controle do ambiente, ruídos e luminosidade. Prevenção e controle de infecção hospitalar com a lavagem correta das mãos e evitando superpopulação da unidade.

ANEXO A

Variáveis

1. Idade materna
2. Primigesta (1 sim; 2 não)
3. Realização de pré-natal (1 sim; 2 não; 99 ignorado)
4. Idade gestacional RN (idade gestacional em semanas, dias)
5. Bolsa rota mais de 18h (1 sim; 2 não)
6. Uso de Corticoide pré-natal (1 sim; 2 não)
7. Hipertensão arterial sistêmica e/ou doença hipertensiva específica da gravidez (1 sim; 2 não)
8. Presença de centralização de fluxo (1 SIM; 2 NÃO; 3 NÃO REALIZA us doppler)
9. Presença de CIUR (1 sim; 2 não; 3 não realiza us doppler)
10. Tipo de parto (1 vaginal; 3 cesárea)
11. Sexo do RN (1 masculino; 2 feminino)
12. Apgar do primeiro minuto (1 de zero a três; 2 quatro a seis; 3 sete a dez; 99 ignorado)
13. Apgar do quinto minuto (1 de zero a três; 2 quatro a seis; 3 sete a dez; 99 ignorado)
14. Gemelaridade (1 sim; 2 não)
15. Uso de adrenalina em sala de parto (1 sim; 2 não)
16. Peso do RN ao nascimento (numérico em gramas)
17. Adequação da idade gestacional (1 AIG; 2 GIG; 3 PIG)
18. Uso de surfactante (1 sim; 2 não)
19. Pneumotórax (1 sim; 2 não)
20. Utilização de VM (1 sim 2 não)
21. Uso de oxigênio com 28 dias de vida (1 sim; 2 não; 3 não se aplicam)
22. Uso de oxigênio com 36 semanas de idade gestacional corrigida (1 sim; 2 não; 3 não se aplica)
23. Persistência de canal artéria (1 sim; 2 não)
24. Uso de Indometacina (1 sim; 2 não)
25. Cirurgia de PCA (1 sim; 2 não)
26. Hemorragia Peri intraventricular (1 leve; 2 grave; 3 ausente; 99 não se aplica)
27. Presença de Leucomalácia (1 sim; 2 não; 99 não se aplica)

- 28. NEC (1 sim; 2 não)
- 29. Recebeu aminos (1 sim; 2 não)
- 30. Sepsis (1 sim; 2 não)
- 31. Hipotermia < 2h (1 sim; 2 não; 3 não se aplica)
- 32. Hipotermia < 12h (1 sim; 2 não; 3 não se aplica)

ANEXO B

FROM :

PHONE NO. :

Oct. 21 2009 06:18PM P1



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Parecer nº. ETIC

Interessado(a):

Departamento de Pediatria
Faculdade de Medicina - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 07 de outubro de 2009, o projeto de pesquisa intitulado **"Mortalidade e morbidade dos recém-nascidos de muito baixo peso em hospital de referência"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

ANEXO C



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640
sng@medicina.ufmg.br



ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de JULIANA RIGHI DOS SANTOS nº de registro 2010683433. Às quatorze horas, do dia sete de março de dois mil e doze, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG, a Comissão Examinadora de dissertação indicada pelo Colegiado do Programa, para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: "MORTALIDADE E MORBIDADE DOS RECEM NASCIDOS DE MUITO BAIXO PESO EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA", requisito final para a obtenção do Grau de Mestre em Ciências da Saúde: Saúde da Criança e do Adolescente, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Saúde da Criança e do Adolescente. Abrindo a sessão, a Presidente da Comissão, Prof^ª. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do trabalho final, passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof ^ª . Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana / Orientadora	Instituição: UFMG	Indicação: <u>apta</u>
Prof ^ª . Sônia Lansky	Instituição: PBH	Indicação: <u>apta</u>
Prof ^ª . Alamanda Kfoury Pereira	Instituição: UFMG	Indicação: <u>apta</u>

Pelas indicações a candidata foi considerada APROVADA

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pela Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 07 de março de 2012.

Prof^ª. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana / Orientadora Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana

Prof^ª. Sônia Lansky Sônia Lansky

Prof^ª. Alamanda Kfoury Pereira Alamanda Kfoury Pereira

Profa. Ana Cristina Simões e Silva/Coordenadora Ana Cristina Simões e Silva

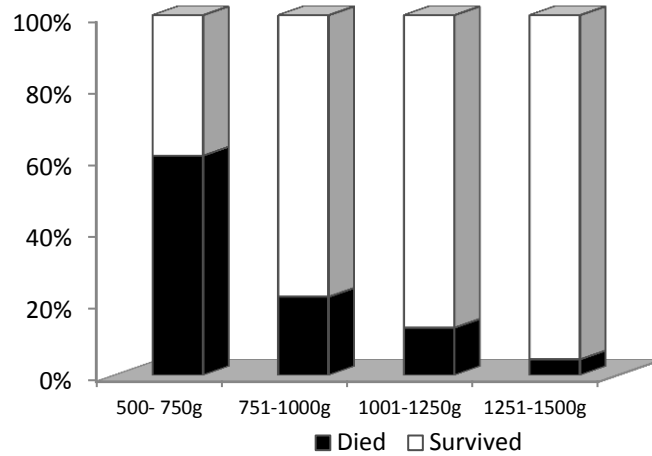
Profa. Ana Cristina Simões e Silva
Coordenadora de Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde: Saúde da Criança e do Adolescente
Faculdade de Medicina/UFMG

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador.

Faculdade de Medicina - UFMG
Centro de Pós-Graduação
CONFERE COM ORIGINAL

APÊNDICE 1- RESULTADOS ADICIONAIS

Mortalidade X peso ao nascimento



Mortalidade X semanas

