



Márcia Pimentel de Castro

**Perfil de sobrevida e alterações no ultrassom transfontanelar
em prematuros menores que 32 semanas.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da Faculdade de Medicina
de Botucatu – Unesp, projeto MINTER (FMB-Unesp/ESCS-
FEPECS-DF) para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dra. Lígia Maria Suppo de Souza Rugolo

Co-orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto Margotto

Botucatu - SP

2011

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: **SULAMITA SELMA CLEMENTE COLNAGO**

Castro, Márcia Pimentel de.

Perfil da sobrevida e alterações no ultrassom transfontanelar em prematuros menores que 32 semanas / Márcia Pimentel de Castro. - Botucatu, 2011

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

Orientador: Lígia Maria Suppo de Souza Rugolo
Capes: 40103005

1. Prematuros - Doenças - Diagnóstico.

Palavras-chave: Lesão cerebral; Morbidade; Recém-nascido prematuro; Sobrevida

Este projeto foi desenvolvido com o apoio financeiro da Escola Superior de Ciências da Saúde, mantida pela Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde (FEPECS). (Processo 07/34)

DEDICATÓRIA

A minha mãe, Maria, minha eterna fonte de inspiração,
que deve estar sorrindo no céu.

AGRADECIMENTOS

Aos meus grandes mestres, Dr. Paulo R. Margotto e Dra. Lígia Maria S. S. Rugollo, pelos ensinamentos muito além deste trabalho, para toda a vida.

Aos meus dois grandes amores, Natália Ma e Isabela, minhas filhas e amigas.

Ao meu marido Reginaldo, pela bondade e compreensão.

A amiga Martinha, pelo suporte e consultoria, sempre atenciosa e gentil.

Aos meus amigos de jornada Denise Cidade e João Vilela pelos momentos inescutíveis durante a viagem, incentivos e companheirismo de sempre e ao Fábio Siqueira, pela ajuda no momento mais crítico desta caminhada.

“Nada na vida deve ser temido, somente compreendido. Agora é hora de compreender mais para temer menos”.

Marie Curie, física

SUMÁRIO

CAPÍTULO I

ARTIGO DE REVISÃO.....	9
LIMITE DE VIABILIDADE NO MODERNO CUIDADO INTENSIVO NEONATAL –	
ANÁLISE ALÉM DA IDADE GESTACIONAL	10
CONCLUSÃO	22
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	23

CAPÍTULO II

ARTIGO ORIGINAL	25
PERFIL DA SOBREVIVÊNCIA E ALTERAÇÕES NO ULTRASSOM TRANSFONTANELAR	
EM PREMATUROS MENORES QUE 32 SEMANAS DE GESTAÇÃO	26
PROFILE OF SURVIVAL AND TRANSFONTANELLAR ULTRASOUND	
ABNORMALITIES IN PREMATURE INFANTS LESS THAN 32 WEEKS'GESTATION	26
RESUMO	26
ABSTRACT	28
1. INTRODUÇÃO	29
2. MÉTODO	30
2.1 VARIÁVEIS DO ESTUDO.....	31
2.2 OBTENÇÃO DOS DADOS DE ESTUDO	32
2.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA	32
3. RESULTADOS	33
4. DISCUSSÃO	35
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	39
6. CONCLUSÃO	39
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	43
ANEXOS.....	48
ANEXO 1 PROTOCOLO DE PESQUISA	49
ANEXO 2 APROVAÇÃO DO PROJETO DE COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	52
ANEXO 3 PROTOCOLO DE ALTERAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	53

LISTA DE TABELAS E GRÁFICO

TABELA 1. CARACTERÍSTICAS DOS GRUPOS ESTUDADOS	40
TABELA 2. EVOLUÇÃO NEONATAL DOS PREMATUROS CONFORME AS FAIXAS DE IDADE GESTACIONAL	41
TABELA 3. RISCO DE ÓBITO ASSOCIADO À REANIMAÇÃO AO NASCER E MORBIDADE NEONATAL NOS GRUPOS 1 E 2 COMPARADOS AO GRUPO 3.....	41
TABELA 4. PROPORÇÃO DE SOBREVIVÊNCIA AOS 28 DIAS POR GRUPO ESTUDADO	42
TABELA 5. ALTERAÇÕES ULTRASSONOGRÁFICAS TRANSFONTANELARES ATÉ OS 28 DIAS DE VIDA	42
FIGURA 1: PROPORÇÃO DE SOBREVIVÊNCIA AOS 28 DIAS DE VIDA POR SEMANA DE IDADE GESTACIONAL E FAIXA DE PESO AO NASCER.....	43

CAPÍTULO I
ARTIGO DE REVISÃO

LIMITE DE VIABILIDADE NO MODERNO CUIDADO INTENSIVO NEONATAL – ANÁLISE ALÉM DA IDADE GESTACIONAL

Nos últimos 30 anos tem se observado progresso significativo nos cuidados perinatais, o que resultou em melhor sobrevida de recém-nascidos (RN) prematuros extremos. No entanto, a decisão de iniciar ou prolongar os cuidados intensivos para estes pacientes é controverso. Enquanto em alguns serviços cuidados intensivos são oferecidos a todos os prematuros indistintamente, em outros esta decisão é tomada com base na idade gestacional (IG). Entretanto, considerar exclusivamente a IG pode não ser a melhor escolha. As evidências são limitadas e a determinação da duração da gestação pode variar de acordo com os métodos diagnósticos utilizados. Este fato pode levar a diferentes decisões quanto ao tratamento a ser oferecido. Sabe-se que estimativas da IG baseadas em exames ultrassonográficos apresentam erro de até quatro dias entre 12 e 14 semanas e de até sete dias entre 14 e 22 semanas de gestação¹.

A IG a partir da qual mais da metade dos recém-nascidos sobrevive modificou-se de 30 a 31 semanas na década de 60 para 23 a 24 semanas na última década². Vários estudos citam limites cada vez menores de IG bem como de peso ao nascer, de tal forma que alguns centros relatam taxas de sobrevida de 41% a 48% com 23 semanas e de 20% com 22 semanas³. Informações sobre o desenvolvimento neurocognitivo em longo prazo são apresentadas em muitos destes estudos, contudo, existe grande variação entre elas. As explicações incluem diferentes definições adotadas para seqüelas graves, diferenças no tempo de seguimento, bem como fatores sócio-demográficos e genéticos envolvidos. Uma certeza existe: quanto mais recém-nascidos imaturos sobrevivem, mais crianças com desabilidades deverão frequentar serviços de atenção especial à saúde ⁴.

A idade gestacional e o peso ao nascer abaixo dos quais os bebês são muito imaturos e a oferta de tratamento intensivo não é razoável parece ser < 23 semanas e < 500g, respectivamente. Os RN $\geq$ 25 semanas ou com peso $\geq$ 600g apresentam maturidade suficiente para sobreviver e, em 50% dos casos, sem sequelas graves no longo prazo. No entanto, para RN com IG entre 23 0/7 e 24 6/7 semanas e peso ao nascer entre 500 e 599g, tanto a sobrevida quanto o prognóstico são altamente incertos. Neste grupo da chamada “zona cinzenta” o limite entre a autonomia do paciente ou de seus familiares e a futilidade do tratamento é muito estreito e as decisões quanto à conduta a ser adota é mais complexa⁵.

Diante desse cenário, o *Neonatal Research Network of the National Institute of Child Health and Human Development* – EUA realizou um estudo de coorte envolvendo 19 centros, entre janeiro de 1998 e dezembro de 2003. Foram selecionados 4446 RN com IG entre 22 e 25 semanas, que foram acompanhados até a idade corrigida de 18 a 22 meses. Dos 4192 RN cujo desfecho pode ser analisado (94% dos RN incluídos inicialmente no estudo), 49% morreram; 61% morreram ou apresentaram sequela grave e 73% morreram ou apresentaram algum tipo de sequela. Conforme esperado, os piores resultados foram obtidos em RN nas menores IG, de tal forma que 95% dos RN com 22 semanas morreram e 98% morreram ou apresentaram sequelas graves. Estes resultados foram melhores com o aumento da IG, a saber: 74% e 84% para RN com 23 semanas; 44% e 57% para RN com 24 semanas e 25% e 38% para RN com 25 semanas, respectivamente. Os autores sugerem que outros quatro fatores, além da IG, sejam considerados na avaliação do prognóstico neonatal: gênero, exposição ou não ao corticóide antenatal, gestação única ou múltipla e peso ao nascer, pois para uma mesma faixa de IG, os desfechos podem ser diferentes de acordo com a presença de fatores de risco. Dessa forma, a tomada de decisão em relação ao tratamento seria menos arbitrária, mais individualizada e transparente e melhor justificada do que quando baseada exclusivamente na IG ¹.

O Comitê do Feto e Recém Nascido da Academia Americana de Pediatria reconhece o dilema surgido com o avanço tecnológico nos cuidados intensivos neonatais, particularmente quando o prognóstico é muito sombrio. Ressalta que é possível manter vivos por um longo período de tempo pacientes terminais, gravemente enfermos ou extremamente prematuros. O resultado desse tratamento “intensivo” é que a morte pode estar sendo prolongada ou crianças podem estar sobrevivendo com problemas neurológicos e com seqüelas extremamente graves. Os pais e a equipe de saúde enfrentam esse dilema com frequência - continuar ou não a oferecer tratamento intensivo, especialmente quando o prognóstico futuro não pode ser determinado com absoluta segurança. Nessas circunstâncias não há distinção ética entre não iniciar ou suspender o suporte avançado de vida. Desta forma, o Comitê orienta que a decisão deve ser tomada com base nos melhores dados disponíveis referentes à maturidade fisiológica do recém-nascido, condição clínica apresentada, incluindo malformação congênita grave ou complicações adquiridas durante a internação e a probabilidade de morte ou de sequelas graves. De maneira sistemática, recomenda quatro elementos-chave para a abordagem do tema: (1) comunicação franca entre a equipe de saúde e os pais, no que se refere ao estado clínico do recém-nascido, seu prognóstico e as opções de tratamento; (2) inclusão dos pais no processo de tomada de decisão; (3) continuidade na oferta de conforto, mesmo quando cuidados intensivos

não são mais recomendados e (4) tomada de decisão guiada primariamente pelo melhor interesse da criança ⁶.

Sabe-se que o tema é complexo e requer abordagem cuidadosa, não apenas a elaboração de uma rotina rígida ou de um protocolo a ser seguido universalmente. Por isso, vários estudos têm sido realizados em diferentes países e continentes, considerando particularidades culturais e regionais, além dos recursos tecnológicos disponíveis e conhecimento científico atualizado.

Um estudo de base populacional realizado no Reino Unido e Irlanda em 1995 e publicado em 2000 - *The EPICure Study* – teve como objetivo avaliar a evolução e desfecho de todos os nascidos vivos menores que 26 semanas de idade gestacional em 276 maternidades. Um total de 4004 nascimentos foi registrado, mas apenas 811 (20%) foram admitidos em UTI. A sobrevida até a alta hospitalar foi de 39% (n=314), porém, 62% desses RN apresentavam sequelas, tais como: um ou mais cistos cerebrais e/ou hidrocefalia, retinopatia da prematuridade (ROP) tratada ou dependência de oxigênio com 40 semanas. Estes três marcadores de morbidade foram considerados importantes antecedentes para a ocorrência de limitações graves no futuro. A suspensão do tratamento intensivo em 55% dos RN que morreram pode ter influenciado a morbidade entre os sobreviventes, embora estes RN muito provavelmente teriam ido a óbito independente da oferta ou não de cuidados intensivos. Como esperado, a sobrevida esteve diretamente relacionada ao aumento da IG, sendo de 11% para 23 semanas (95% IC: 7.0-15); 26% para 24 semanas (95% CI: 22-31) e 44% para 25 semanas (95%, IC: 39-49). Os cuidados intensivos foram oferecidos em 137 Unidades Neonatais e apenas oito delas tiveram mais do que cinco sobreviventes, ressaltando-se a importância de estudos multicêntricos para avaliar sobrevida e morbidade neste grupo de prematuros extremos. Algumas variáveis tiveram associação significativa com óbito, tais como: sexo masculino, corioamnionite, ausência de esteróide antenatal, bradicardia persistente no quinto minuto de vida, hipotermia e índice prognóstico elevado à admissão, conforme critérios estabelecidos pelo *Clinical Risk Index for Babies* (CRIB) ⁷.

Dentre os sobreviventes da coorte EPICure, 17% apresentaram leucomalácia cística e/ou hidrocefalia; 14% receberam tratamento com laser ou crioterapia para ROP e 51% necessitaram de oxigênio suplementar com 40 semanas de idade pós-menstrual. Fatores como a demora maior que 24 horas para admissão em UTI e a não administração de esteróide antenatal estiveram associados com as anormalidades mais graves. Prematuridade extrema foi fator preditivo apenas para ROP. Entre os fatores associados à dependência de oxigênio, os autores destacaram: as mais baixas IG, mãe muito jovem, tocólise, hipotermia,

escore CRIB elevado e terapia com surfactante, este último provavelmente por ter possibilitado maior sobrevida nesse grupo de pacientes. Vale ressaltar que de acordo com dados publicados em literatura científica desde o início da década de 90, a sobrevida e a morbidade de prematuros extremos são muito variáveis; assim, os RN com IG de 25 semanas podem apresentar sobrevida entre 35% e 79% e taxas de sequelas graves entre 12% e 35%, destacando a importância dos estudos de seguimento ⁷.

Com base no estudo *EPICure*, a Academia Americana de Pediatria sugere que, devido a grande probabilidade de morte precoce e a inaceitável morbidade presente entre os raros sobreviventes, a reanimação não está indicada para RN com IG < 23 semanas, ao passo que está invariavelmente indicada para os maiores de 25 semanas⁸. Entre estes limites de IG está a chamada zona cinzenta e nesta situação a vontade dos pais deve ser respeitada. No entanto, para a tomada de decisão, é de extrema importância que os pais recebam informação clara, facilmente compreensível, atualizada e consistente. O diálogo com os pais deve incluir a chance de sobrevida do RN bem como a chance de sobrevida livre de seqüela ou sem sequelas graves, com base em dados locais e regionais.

Os dados do estudo *EPICure*, aumentaram a preocupação dos neonatologistas com o prognóstico de prematuros e mostraram a necessidade de mais estudos focalizando a realidade dos diferentes serviços. No entanto, dados de centros isolados a respeito de limites de viabilidade ainda são raros. Kutz, et al compararam os desfechos descritos no *EPICure* aos resultados obtidos em um único centro terciário de cuidados intensivos neonatais na Alemanha – University Hospital Essen, Germany - de janeiro de 2000 a junho de 2004. No estudo foram incluídos todos os nascidos vivos com IG entre 22 0/7 e 25 6/7 pela data da última menstruação (DUM) ou ecografia precoce. De acordo com o *German Guidelines*, os prematuros com IG > 24 semanas devem receber suporte avançado; para aqueles com IG de 23 0/7 a 23 6/7, todo suporte deve ser oferecido, respeitando-se a vontade dos pais e para os < 23 semanas, cuidados intensivos são desencorajados e apenas conforto é recomendado. Dos 83 RN que preencheram os critérios de inclusão, a maioria foi admitida em UTIN (82% e 68% no estudo *EPICure*, $p < 0,0001$), o percentual de sobreviventes foi maior em comparação aos resultados publicados anteriormente (57% e 26%, $p < 0,0001$); mais bebês sobreviveram sem seqüela grave (41% e 20%, $p < 0,0001$) ou sem qualquer tipo de seqüela (22% e 13%, $p < 0,0001$). No entanto, na faixa de limite de viabilidade (IG de 23 a 24 semanas), o percentual de crianças que sobreviveram sem qualquer tipo de lesão não diferiu em comparação ao estudo *EPICure* (13% e 9%). Concluindo, a sobrevida de RN com IG < 26 semanas aumentou, porém o estudo avaliou um único centro, em um período

cinco a oito anos mais tarde que o estudo *EPICure* e não houve aumento da sobrevida sem sequelas na faixa de IG entre 23 a 24 semanas⁹.

Em estudo observacional realizado na Noruega no período de 1999 a 2000 foram avaliados todos os nascidos vivos com IG entre 22 e 26 semanas completas ou peso ao nascer entre 500g e 999g. Dos 636 nascimentos registrados no período, 174 (27%) corresponderam a nascidos mortos ou óbitos em sala de parto, 86 (14%) foram a óbito na UTI neonatal e 376 (59%) receberam alta hospitalar. Os autores advertem sobre o cuidado necessário ao analisar os dados, pois o risco de ter sido registrado como natimorto ou de não ter recebido reanimação aumentou quando a IG era inferior a 25 semanas. Não houve sobrevida entre os prematuros < 23 semanas de gestação. Conforme esperado, a sobrevida aumentou progressivamente com o aumento da IG para aqueles admitidos em UTIN, a saber: 39%, 60%, 80%, 84% e 93% a partir de 23 até 27 semanas, respectivamente. A necessidade de ventilação mecânica reduziu drasticamente com o aumento da IG (de trinta e sete dias para IG de 23 semanas até três dias para IG de 27 semanas), assim como o uso de oxigênio com 36 semanas de idade pós-menstrual (de 67% para 3%). A proporção de RN com ROP e necessidade de crioterapia foi de 33% para RN com 23 semanas e 0% para os maiores que 25 semanas de gestação. Hemorragia intraventricular (HIV) grave (grau > II) foi observada em 6% e leucomalácia em 5% dos sobreviventes, independente da IG. A proporção de sobreviventes sem sequelas neurológicas graves ou morbidade pulmonar foi de 44% para os RN maiores de 23 semanas e 86% para aqueles com 27 semanas. Os autores concluíram que, à exceção da ROP, as taxas de morbidade não foram maiores nas IG mais baixas, possivelmente devido à maior aceitação de suspensão do tratamento nos mais imaturos. O melhor prognóstico observado neste estudo em comparação ao estudo *EPICure*, pode ser consequência do intervalo de tempo entre ambos (quatro a cinco anos) quando diferentes abordagens frente a prematuros extremos já eram adotadas, além do melhor manejo desses pacientes em geral ¹⁰.

O estudo MOSAIC avaliou a mortalidade de uma coorte de prematuros extremos acompanhados até a alta hospitalar ou óbito, em dez regiões da Europa, durante o ano de 2003. Todos os partos com IG entre 22 e 31 semanas e 6 dias foram analisados, tendo como desfechos de interesse: morte antes e durante o trabalho de parto, morte após a admissão na UTI neonatal e sobrevida até a alta. Os resultados da coorte estudada foram apresentados por região e por desfecho. Foram selecionados três grupos de IG: 22 a 23 semanas, 24 a 27 semanas e 28 a 31 semanas de gestação. Não houve diferença significativa entre as regiões quanto à média de IG, peso ao nascer, sexo e idade materna. A sobrevida à alta foi

de 89,5%, variando entre 93,2% e 74,8%. De acordo com as faixas de IG consideradas, a sobrevida foi menor que 2% para os < 24 semanas, 58,2% para aqueles entre 24 e 27 semanas e de 92,4% entre 28 e 31 semanas. Dentre os RN com IG de 24 a 27 semanas a mortalidade antes da alta da UTI neonatal foi de 52%, variando de 30,7% a 72,6% nas diferentes regiões. Como esperado, a faixa de maior IG apresentou melhor desfecho, com apenas 16,5% de óbito. Entre os fetos com IG de 22 a 23 semanas que estavam vivos no início do trabalho de parto, menos que 50% nasceram vivos e destes, menos da metade foi admitida em UTI neonatal. Diferenças menos significativas foram encontradas no grupo de RN com IG entre 24 e 27 semanas, embora variações regionais tenham sido descritas, com menor número de admissões em UTI na Holanda e na França, em comparação à Alemanha¹¹.

A maior contribuição deste estudo foi ter mostrado a importância de uma análise cuidadosa dos desfechos no grupo de prematuros extremos, considerando-se a heterogeneidade e a forma de apresentação dos dados. Isso prejudica a comparação internacional e até mesmo a comparação de resultados obtidos em um mesmo país. Enquanto em determinadas regiões do estudo MOSAIC existem políticas de rastreamento de fetos portadores de anomalias congênitas e práticas de interrupção precoce da gestação, em outras, como na Itália, isto não acontece. Os autores recomendam que os partos prematuros determinados pela presença de anomalias congênitas sejam tratados separadamente e excluídos de qualquer análise comparativa de resultados entre os diferentes países. Outro aspecto importante é a divisão por faixas de IG, que permite a comparação mais apropriada entre os grupos e análise do impacto de cada faixa de IG na mortalidade perinatal. Vale ressaltar que, enquanto a definição da Organização Mundial de Saúde para determinação do período perinatal, ou seja, a partir de 22 semanas, é adotada na maioria das regiões participantes, no Reino Unido o registro de nascidos mortos é feito a partir de 24 semanas, na Dinamarca com 28 semanas, na Itália o ponto de corte é 180 dias de gestação e na Alemanha, considera-se o peso ao nascer maior ou igual a 500g. Esses diferentes conceitos podem afetar diretamente os resultados, de tal forma que as políticas de cada serviço, as decisões baseadas em critérios éticos, o respeito à decisão dos pais e as atitudes individuais do médico devem ser considerados. Um exemplo disto é o fato de nenhum RN abaixo de 24 semanas e apenas 64,6% dos RN com IG entre 24 e 27 semanas terem sido admitidos em UTI neonatal na Holanda, enquanto que nos demais países, a média de admissões nessas faixas de idade gestacional foi de 25,8% e 87,7%. Do mesmo modo, a alta taxa de mortalidade para os menores de 28 semanas nos Países Baixos reflete um consenso regional de não atuar ativamente em prematuros extremos¹¹.

Em estudo de coorte realizado na Austrália e Nova Zelândia os fatores de risco pré e perinatal para mortalidade intra-hospitalar de prematuros < 32 semanas ou peso ao nascer < 1500g foram investigados. Os autores desenvolveram um modelo baseado em variáveis pré-natais, capaz de estimar a mortalidade de pacientes internados em vinte e nove Unidades de Cuidados Intensivos que compõem o ANZNN (*Australian and New Zealand Neonatal Network*)¹². Os dados foram coletados entre 1998-9 e validados em 2000-1. Prematuridade foi o principal fator de risco para mortalidade, de tal forma que recém-nascidos com IG de 25 semanas tiveram chance trinta e duas vezes maior de morrer do que aqueles com IG de 31 semanas. Baixo peso para IG teve efeito semelhante: quanto maior a restrição de crescimento intra-uterino, maior o risco de morte. Crianças com peso ao nascer abaixo do percentil 3 apresentaram risco de óbito oito vezes maior quando comparados àqueles com peso ao nascer entre o percentil 25 e 75. Sexo masculino também aumentou o risco de óbito (OR 1.55, 95% IC 1.31 a 1.82). Ao contrário, hipertensão materna durante a gestação teve efeito protetor (OR 0,46, 95% IC 0,36 a 0,50). A análise sobre mortalidade ficou restrita a maiores que 24 semanas, por ser essa a idade gestacional limite para admissão em UTI neonatal na maioria dos serviços neonatais daqueles países, a fim de evitar interferências nos resultados secundárias a diferentes políticas de reanimação adotadas.

Foram registrados 5713 nascimentos entre 1998-9, dos quais 390 (6,8%) morreram durante a internação hospitalar. O peso médio ao nascer foi 1230g e a IG foi 29 semanas. Foram analisados 5898 RN na coorte de validação, nascidos em 2000-1 com peso médio de 1240g e IG de 29 semanas, dos quais 373 (6,3%) evoluíram para óbito. Parto prematuro ou óbito perinatal prévios, rotura prematura de membranas (>24h), trabalho de parto prematuro, hemorragia peri-parto, uso de corticóide antenatal, parto gemelar, idade materna e tipo de parto não se associaram ao óbito. As variáveis que aumentaram significativamente o risco de morte foram: sexo masculino, IG mais baixa, RN pequeno ou grande para a idade gestacional, Apgar de 1º minuto < 4, etnia materna, apresentação pélvica, nascimento em outros serviços, e sofrimento fetal. Hipertensão materna (gestacional ou crônica) teve efeito protetor que permaneceu na análise multivariada. Apgar de 1 minuto baixo foi significativo na análise multivariada (OR 2.33 95% IC 1.85-2.95), no entanto foi excluído do escore proposto pelos autores devido à subjetividade e forte relação com IG (Apgar de primeiro minuto < 4 aumentou de 11% em RN com 31 semanas até 37% em RN com 25 semanas). Em alguns modelos prognósticos disponíveis o peso ao nascer aparece como uma variável a ser considerada. Os autores reconhecem que peso é um dado de fácil obtenção e acurado, mas apresenta como desvantagem o fato de refletir não apenas a maturidade fetal como também o crescimento relacionado à maturidade. A vantagem

de se usar apenas a IG é que ela representa exclusivamente a maturidade fetal. O modelo final proposto para prognóstico incluiu: IG, sexo masculino, classificação do peso para IG e hipertensão na gravidez. As variáveis: IG, sexo masculino e classificação do peso para IG foram também fatores de risco para outros desfechos, como doença pulmonar crônica e retinopatia da prematuridade ¹².

É evidente que a progressiva melhora na sobrevivência de RN cada vez mais prematuros e a taxa relativamente constante de desfechos graves indicam que o número absoluto de crianças com graves sequelas secundárias ao nascimento prematuro está crescendo em todo o mundo¹³. As sequelas “leves” tornam-se mais aparentes à medida que a criança cresce e não são menos preocupantes. Particularmente, os distúrbios de comportamento e a necessidade de ensino especial durante o período escolar representam importante problema social e econômico. Por outro lado, o número de crianças que sobrevivem sem qualquer sequela grave é igualmente crescente e mesmo aquelas com paralisia cerebral de grau leve têm experimentado melhor qualidade de vida ¹⁴.

Ainda são poucos os estudos sobre o prognóstico em longo prazo de crianças extremamente prematuras e os resultados encontrados são muito variados, a depender das políticas adotadas em cada serviço. Em 2008, Milligan realizou uma pesquisa com o objetivo de compilar os estudos de base populacional na Europa, que retratavam o desfecho de RN muito prematuros nos últimos vinte e cinco anos. A partir das bases de dados MEDLINE e EMBASE vinte e nove estudos foram encontrados, com coortes de nascidos vivos entre 1983 e 2006. Informação relacionada a desfecho neurológico e cognitivo estava disponível em dezessete deles e o período de acompanhamento variou de dois a dezenove anos. Apenas um estudo (MOSAIC – *Models of Organising Access to Intensive Care for very preterm births*) incluiu população de mais de um país. A maior parte dos estudos adotou a IG como critério de inclusão e apenas cinco usaram como referência o peso ao nascer. A faixa de IG mais estudada foi de 20 a 31 semanas. Há de se considerar que nem todas as crianças inicialmente incluídas estavam engajadas em um programa de acompanhamento em longo prazo, sendo possível admitir maior morbidade neste grupo. Na maioria dos estudos não havia informação suficiente sobre o impacto dessas perdas nos resultados finais. Os estudos foram unânimes em apontar a IG como o fator mais importante associado à mortalidade, embora alguns também tenham considerado o peso ao nascer. Os dados mostraram progressiva redução na mortalidade por faixa de IG ao longo do tempo, exceto para os menores de 24 semanas que tiveram sua mortalidade inalterada no período. Apesar de estar sobrevivendo por um período mais longo, o óbito antes da alta hospitalar foi mui-

to freqüente neste grupo (95%). Ao comparar as coortes de diferentes países observou-se ampla variação nas taxas de mortalidade, o que reflete, segundo o autor, diferentes taxas de prematuridade e políticas de reanimação¹⁵.

Essa revisão mostrou que definições não padronizadas sobre as sequelas dificultam as comparações, no entanto, foi evidente que as taxas de paralisia cerebral aumentam com o decréscimo da IG, passando de 6 a 9% nos menores de 32 semanas para 16 a 28% nos menores de 26 semanas. A diplegia espástica (44 a 54%) e a quadriplegia (24 a 28%) continuam sendo as mais frequentes. As habilidades cognitivas e a capacidade intelectual também são afetadas e estão mais relacionadas à IG do que a paralisia cerebral. Deficiência visual e perda auditiva foram seqüelas comuns nesta população, com taxas similares de ocorrência entre os estudos. Deficiência visual foi detectada em 10% dos menores que 26 semanas e em apenas 2% dos maiores que 28 semanas. Em geral, pacientes com deficiência visual grave tiveram diagnóstico de ROP durante a internação na UTI neonatal e esse diagnóstico tornou-se mais frequente à medida que a avaliação oftalmológica de rotina foi instituída. Perda auditiva grave foi um achado menos comum, atingindo 1 a 2% dos menores de 26 semanas e menos que 1% dos maiores de 28 semanas. A incidência de displasia broncopulmonar aumentou à medida que a mortalidade diminuiu. Entre os sobreviventes, aqueles com diagnóstico de displasia apresentaram maior incidência de doenças respiratórias na idade escolar e provas de função pulmonar alteradas, quando comparados àqueles que não tiveram esse diagnóstico¹⁵.

Recente estudo de base populacional desenvolvido na Suécia avaliou a sobrevida após um ano de todos os prematuros com idade gestacional entre 22 e 26 semanas e 6 dias, no período de 2004 a 2007. Todos os serviços de obstetrícia e pediatra participaram do estudo e não houve perda da coorte. O desfecho de interesse foi sobrevida com 365 dias e a sobrevida sem sequelas maiores, definidas por: HIV > grau II, ROP > grau II, leucomalácia periventricular, enterocolite necrosante e displasia broncopulmonar grave. Nos três anos do estudo, foram registrados 1011 pré-termos extremos (< 27 semanas), correspondendo à incidência de 3,3/1000 nascimentos. Destes, 707 nascidos vivos (70%) e 304 natimortos (30%). Na população estudada 55% foram do sexo masculino, 22% nascimentos múltiplos, 16% PIG e 12% malformados. O peso ao nascer variou entre 266g e 1500g. Baixo índice de Apgar no 5º minuto (≤ 3) foi encontrado em 77% dos RN com 22 semanas e em apenas 13% dos RN com 26 semanas. Dos nascidos vivos, 70% nasceram após trabalho de parto espontâneo e apenas 28% foram partos indicados por problema materno e/ou fetal. A incidência de parto cesáreo foi 50%. O uso de tocolíticos e de corticóide foi significativamente menor

em gestantes com 22 semanas do que naquelas com IG mais avançada. A mortalidade perinatal foi de 45% (93% com 23 semanas e 24% com 26 semanas), com 30% de natimortos, incluindo 6,5% de óbitos no decorrer do trabalho de parto. Dos nascidos vivos, 91% foram admitidos na UTI neonatal e destes, 70% sobreviveram até um ano de idade. A sobrevida estimada de acordo com cada semana de IG desde 22 até 26 semanas foi: 9,8%, 53%, 67%, 82% e 85%, respectivamente¹⁶.

Após ajuste pela idade gestacional, a gemelaridade e nascer pequeno para a idade gestacional aumentaram o risco de morte, enquanto que o uso de corticóide ante natal (OR, 0,44; IC 95% 0,24-0,81), terapia com surfactante até 2 horas de vida (OR, 0,47; IC 95%, 0,32-0,71) e nascimento em hospital de nível III (OR, 0,49; IC 95%, 0,32-0,75) diminuíram o risco de óbito. A maior parte dos óbitos ocorreu no período neonatal precoce. Dentre os que sobreviveram por vinte e quatro horas, a chance de sobrevida com 365 dias foi significativamente menor para a IG de 22 semanas do que para a IG de 23 a 24 semanas (OR 0,22 IC 95% 0,06-0,71), sendo que estes últimos apresentaram menor chance do que os RN com IG de 25 a 26 semanas (OR 0,50, IC 95% 0,32-0,78). Para aqueles que sobreviveram 28 dias não foi encontrada associação entre IG e sobrevida com 365 dias. Dos 104 óbitos até 24 horas da admissão em UTI neonatal, em 42 (40%) houve decisão de suspensão de tratamento devido a mau prognóstico futuro; destes casos, 57% eram RN com 22 semanas e 29% RN com 26 semanas¹⁶.

Dos 497 sobreviventes até um ano de idade, 5,6% apresentaram leucomalácia cística; 5,8% enterocolite necrosante, 10% hemorragia intraventricular (maior que grau II), 34% ROP (maior que estágio II) e 25% displasia broncopulmonar grave. No entanto, 45% destes não apresentavam evidência de sequela maior com um ano, embora esta percentagem tenha variado de 20% até 63% para prematuros com 22 e 26 semanas respectivamente. A associação com a IG foi significativa (OR=2,17; IC 95%, 1,67-2,78), ou seja, cada semana adicional aumentou cerca de duas vezes a chance de sobrevivência sem sequelas.

Uma limitação do estudo foi o fato de a morbidade neonatal não ter sido descrita em detalhes, no entanto, ao se comparar esses resultados com dados da década anterior, houve nítida melhora na sobrevida, pois entre 1990 a 1992 em uma coorte de RN < 1000g, a sobrevida em um ano para RN com 23 e 24 semanas foi de 8% e 28% respectivamente ¹⁶.

Em comparação com recente estudo feito na Grã Bretanha, no qual a sobrevida para RN com 22, 23, 24 e 25 semanas foi, respectivamente: 0%, 18%, 41% e 63% (MOSAIC *Study*), o presente estudo encontrou resultados mais animadores (26%, 65%, 73% e 84%),

sendo que 40% das mortes ocorreram nas primeiras 24 horas e estiveram relacionadas à decisão de suspensão dos cuidados intensivos. Esta prática varia enormemente entre os países da Europa e pode explicar, parcialmente, as variações na sobrevida. Quase todos os RN com IG entre 23 e 25 semanas, foram admitidos em UTI neonatal, enquanto que para aqueles com IG de 22 semanas, uma atitude mais seletiva foi observada. Diferenças populacionais devem ser ressaltadas. Na Suécia, toda população tem acesso a saúde de maneira igualitária, contracepção é subsidiada para adolescentes e a legislação sobre aborto é liberal. Esses fatores podem contribuir para menor risco de parto prematuro. Com isso, a recomendação é que não apenas dados de sobrevida sejam levados em consideração para decisão de oferecer ou suspender cuidados intensivos a prematuros extremos. O prognóstico, baseado numa abordagem individual, incluindo morbidades precoces e tardias, bem como a vontade dos pais deve ser o fator mais importante para a tomada de decisão¹⁷.

Estudos semelhantes desenvolvidos na América do Sul são menos frequentes. Em 2002 o Grupo Colaborativo *Neocosur* divulgou resultado de pesquisa ocorrida entre 1997 e 1998, com o objetivo de descrever o desfecho de RN < 1500g em onze Unidades de Terapia Intensiva Neonatal de quatro países: Argentina, Chile, Uruguai e Peru. O desfecho primário foi óbito e presença de displasia broncopulmonar (DBP), definida como uso de oxigênio com 28 dias de vida. Como desfechos secundários foram avaliados tempo de internação, as morbidades associadas com baixo peso ao nascer e a utilização de terapias específicas (esteróide antenatal, surfactante e ventilação mecânica). Foram acompanhados 385 RN; a mortalidade geral foi de 27%, com significativa diferença entre os centros (11% a 51%). Esta variação pode ser explicada por diferenças populacionais e de recursos, mas principalmente, pela inexistência de uma prática rotineira de uso de esteróide antenatal, cuja administração variou de 6% a 71%. A incidência de DBP foi de 23%, variando entre 7% a 43%. Para os RN menores que 1000g a mortalidade foi de 52% e DBP ocorreu em 62%. Sepses foi a causa de óbito mais comumente relatada¹⁸.

Os fatores associados ao maior risco de morte foram: menor peso ao nascer, menor IG, ausência de esteróide antenatal e escape aéreo. Como esperado, a maior mortalidade ocorreu na faixa de menor IG, com 100% de óbito entre 22 e 23 semanas e houve decréscimo gradual a partir de 24 semanas até 32 semanas. Aproximadamente 38% dos óbitos aconteceram nas primeiras 24 horas de vida, 49,5% nas primeiras 72 horas e 80% nos primeiros onze dias. Dentre as comorbidades associadas a ROP ocorreu em 42% e leucomalácia periventricular em 6% dos casos. O surfactante exógeno foi administrado em apenas 38% dos participantes, pois não era disponível em todos os centros; ventilação

mecânica foi usada em 64% dos RN. A necessidade de ventilação mecânica foi bem maior nos RN com peso de 500 a 1000g (85%) quando comparados aos RN > 1000g (54%). O tempo médio de permanência hospitalar foi de 81 dias para os menores de 1000g e de 46 dias para aqueles entre 1001 e 1500g.¹⁸

No Brasil, estudo multicêntrico desenvolvido em oito maternidades públicas terciárias de referência (Rio de Janeiro, São Paulo e Rio Grande do Sul), entre junho de 2004 e maio de 2005 avaliou a mortalidade neonatal precoce em uma coorte de nascidos vivos sem malformações, com IG entre 23 e 33 semanas e peso ao nascer de 400g a 1500g. No período foram descritos 17.219 nascidos vivos, dos quais 579 (3%) preencheram os critérios de inclusão. Destes, 92 (16%) evoluíram para óbito neonatal precoce, variando de 5% a 31% entre as unidades participantes. Vale ressaltar que 44% dos óbitos ocorreram antes de 24 horas e esta proporção foi maior nas faixas de menor IG. A análise multivariada mostrou associação do óbito com: IG entre 23 e 27 semanas (OR=5,0, IC 95% 2,7- 9,4); ausência de hipertensão materna (OR= 1,9 IC 95% 1,0 – 3,7), Apgar < 7 no 5º minuto (OR= 2,8 IC 95% 1,4 – 5,4), presença de Síndrome do Desconforto Respiratório (OR=3,1 IC 95% 1,4 – 6,6) e unidade hospitalar onde ocorreu o nascimento. Os prematuros que evoluíram para óbito até o 6º dia apresentaram menor frequência de síndrome hipertensiva materna, uso de corticóide antenatal, parto cesáreo, pequeno para idade gestacional e persistência do canal arterial¹⁹.

Dos 178 RN com IG entre 23 e 27 semanas, 38% evoluíram para óbito, o que representou um risco cinco vezes maior de óbito neonatal precoce ter nascido nesta faixa de idade gestacional. Para os nascidos entre 28 e 33 semanas, a frequência de óbito foi de 6%. A Síndrome do Desconforto Respiratório (SDR) foi fator de risco independente para óbito até o 6º dia, porém há que se ressaltar a baixa frequência de uso de corticóide antenatal (54%), o que mostra a dificuldade de se estabelecer práticas sabidamente protetoras, mesmo em serviços de referência para o atendimento à gestante de alto risco. A frequência de uso de surfactante (49%) foi baixa quando comparada aos dados da literatura (62% na Rede Vermont Oxford, em 1999), o que poderia atenuar a gravidade da SDR. Nessa coorte, dos 92 óbitos neonatais precoces analisados, 47 ocorreram em pacientes entre 23 e 25 semanas, delimitando a viabilidade nas maternidades estudadas ao redor de 26 semanas¹⁹.

Estudo unicêntrico avaliou a mortalidade e os fatores de risco para óbito em 451 prematuros de muito baixo peso (IG < 37 semanas e peso < 1500g), nascidos em um centro terciário de assistência materno-infantil no Estado de São Paulo em dois períodos consecutivos: 1995-97 e 1998-2000. Ao se comparar esses períodos documentou-se importante

melhoria nas práticas obstétricas e neonatais. Houve aumento no uso de corticóide antenatal e de surfactante pós-natal, acompanhado de redução na incidência e gravidade da SDR. No período de 1995-97, a mortalidade foi de 36% e os fatores de risco incluíram síndrome do desconforto respiratório e sepse precoce. No segundo período houve redução de 18,5% na mortalidade, que atingiu a cifra de 29,5%, tendo como único fator de risco a sepse neonatal precoce ou tardia. O estudo também mostrou que no final da década de 90, em um centro terciário, o limite crítico para sobrevivência superior a 50% situou-se em 28 semanas de gestação e 750 gramas de peso ao nascer²⁰. Esse estudo mostrou que mesmo em um curto período de tempo ocorrem modificações importantes nas práticas assistenciais, que repercutem nos resultados perinatais, o que justifica a necessidade de avaliação periódica das taxas de mortalidade e morbidade em cada centro de atenção materno-infantil, visando balizar as expectativas e nortear as políticas de saúde, conforme a realidade local.

CONCLUSÃO

O grande desafio da perinatologia nos dias atuais é definir um nível de maturidade limítrofe, abaixo do qual a sobrevida com qualidade é muito pouco provável. Os dados comumente encontrados em literatura científica descrevem desfecho até 28 dias ou, em alguns casos, sobrevida à alta, o que representa poucos meses de vida. No entanto, definir o prognóstico neurocognitivo em longo prazo é tarefa extremamente difícil, pois envolve definição de “aceitável qualidade de vida” além da necessidade de acompanhamento durante longo período de tempo. Acrescido a isto, a ausência de uma definição universalmente aceita de “qualidade de vida” torna preocupante qualquer interpretação sobre o prognóstico futuro nessa população. Contudo, se ainda não é possível definir um limite seguro de IG que garanta a sobrevida isenta de comorbidades e/ou sequelas graves, esforços devem ser direcionados visando o melhor interesse dos prematuros. Vale lembrar que, se tratamento intensivo resultasse em sobrevida com aceitável qualidade de vida para todos os RN de risco, esta seria a escolha óbvia para todas as crianças gravemente doentes. Este desfecho, no entanto, nem sempre acontece. Novos estudos podem oferecer informações úteis para ajudar a definir estratégias perinatais e/ou intervenções necessárias para melhorar o prognóstico de RN prematuros e de muito baixo peso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tyson JE, Parikh NA, Langer J, Green C, Riggins RD. Intensive care for extreme prematurity: moving beyond gestacional age. *New England Journal of Medicine*. 2008 Apr;358(16):1672-81.
2. Doyle LW. Neonatal Intensive Care at borderline viability - is it worth it? *E Human Develop*. 2004;80(80):103-13.
3. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development neonatal research network, January 1995 through December 1996 NICHD. Neonatal Research Network Pediatrics. 2001 Jan;107(1):E1.
4. Khan RA, Burgoine L, O'Connell MP, Dempsey EM. Ressuscitation at the limits of viability - an Irish perspective. *Acta Paediatrica*. 2009;98:1456-60.
5. Seri I, Evans J. Limits of viability: definition of the gray zone. *J Perinatol*. 2008;28(Suppl.1):54-8.
6. American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. Noninitiation or withdrawal of intensive care for high-risk newborns. *Pediatrics*. 2007;119(2):401-3.
7. Costeloe K, Hennessy E, Gibson AT, Marlow N, Wilkinson RA. The EPiCure Study: Outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. *Pediatrics*. 2000;106(4):659-71.
8. American Heart Association, Guidelines for cardiopulmonary resuscitation (CPR) and emergency cardiovascular care (ECC) of pediatric and neonatal patients: neonatal resuscitation: American Academy of Pediatrics; 2006.
9. Kutz P, Horsch S, Kühn L, Roll C. Single-center vs. population-based outcome data of extremely preterm infants at the limits of viability. *Acta Paediatrica*. 2009 Sep;98(9):1451-5.
10. Markestade T, Kaaresen PI, Ronnestad A, Reigstad H, Lossius K, Medbo S et al. Early death, morbidity and need of treatment among extremely premature infants. Irgens and on behalf of Tje Norwegian Extreme Prematurity Study Group. *Pediatrics*. 2005 May;115(5):1289-98.

11. Draper ES, Zeitlin J, Fenton AC, Weber T, Gerrits J, Martens G et al. Investigating the variations in survival rates for very preterm infants in 10 European regions: the MO-SAIC birth cohort. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2009;94:158-63.
12. Evans N, Hutchinson J, Simpson JM, Donoghue D, Darlow B, Henderson-Smart D. Prenatal predictors of mortality in very preterm infants cared for in Australian and New Zealand Neonatal Network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2007;92:34-40.
13. Zeitlin J, Drapper ES, Koleel 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*. 2008;121(4):936-44.
14. Costello WD. Improved neurodevelopmental outcomes for extremely low birthweight infants. *Pediatrics*. 2007;119(1):37-45.
15. Milligan DWA. Outcomes of children born very preterm in Europe. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2010;95(4):234-40.
16. Finnström O, Olausson PO, Sedin G et al. The Swedish national prospective study on extremely low birthweight (ELBW) infants, incidence, mortality and survival in relation to level of care. *Acta Paediatrica*. 1997 May;86(5):503-11.
17. The Express Group. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. *JAMA*. 2009 Jun;301(21):2225-33.
18. Grupo Colaborativo Neocosurc. Very low birth weight infant outcomes in 11 South American NICUs. *Journal of Perinatology*. 2002 Jan;22(1):222-7.
19. Almeida MFB, Guinsburg R, Martinez FE, Procianny RS, Leone CRM, Marba STM, Rugolo LMSS et al. Perinatal factors associated with early deaths of preterm infants born in Brazilian Network on neonatal research centers. *J Pediatr*. 2008;84(4):300-7.
20. Prigenzi MLH, Trindade CEP, Rugolo LMSS, Silveira LVA. Fatores de risco associados à mortalidade de recém-nascidos de muito baixo peso na cidade de Botucatu, São Paulo, no período de 1995-2000. *Rev Bras Saúde Matern Infant*. 2008 jan/mar;8(1):93-101.

CAPÍTULO II
ARTIGO ORIGINAL

Perfil da sobrevida e alterações no ultrassom transfontanelar em prematuros menores que 32 semanas de gestação**Profile of survival and transfontanellar ultrasound abnormalities in premature infants less than 32 weeks' gestation****RESUMO**

Objetivo: avaliar a sobrevida de recém-nascidos (RN) prematuros de acordo com a idade gestacional e peso ao nascer, e identificar as complicações da prematuridade associadas à maior mortalidade.

Métodos: estudo prospectivo do tipo coorte. Foram incluídos RN entre 25 e 31 semanas e 6 dias nascidos vivos sem anomalias congênitas, e admitidos na UTI neonatal do Hospital Regional da Asa Sul, Brasília, entre 1º de agosto de 2009 e 31 de outubro de 2010. Os óbitos em sala de parto, não foram incluídos. Os RN foram estratificados em três faixas de idade gestacional: 25 a 27 semanas e 6 dias; 28 a 29 semanas e 6 dias; 30 a 31 semanas e 6 dias e acompanhados até 28 dias de vida. Variáveis independentes: dados gestacionais, de nascimento e evolução neonatal. Desfechos: sobrevida aos 28 dias e alterações no ultrassom de crânio. Para análise dos resultados utilizou-se o teste do Qui-quadrado, análise de variância, teste de Kruskal-Wallis, razão de risco com intervalo de confiança e regressão logística múltipla, com significância em 5%.

Resultados: A coorte compreendeu 198 prematuros < 32 semanas, estratificados em três grupos: G1=59 (25 a 27 semanas e 6 dias), G2=43 (28 a 29 semanas e 6 dias) e G3=96 (30-31 semanas e 6 dias). Corioamnionite e reanimação ao nascimento foram mais frequentes em G1 e G2. Parto vaginal e RN PIG foram mais frequentes em G1. A morbidade neonatal foi inversamente proporcional à idade gestacional, exceto a enterocolite necrosante e a leucomalácia periventricular, que não diferiram entre os grupos. O risco de óbito foi significativamente maior em G1 e G2 em relação ao G3 (RR:4,14; IC:2,23-7,68 e RR=2,84; IC:1,41-5,74), respectivamente. A sobrevida em G1 foi de 52,5%, em G2 foi 67,4% e em G3 88,5%. A partir de 27 semanas e do peso de 700g a sobrevida foi maior que 50%. A regressão logística mostrou que a hemorragia pulmonar (OR:3,33; IC95% 1,41-7,90) e a doença da membrana hialina (OR:2,5; IC 95% 1,03-6,09) foram fatores independentes de risco para óbito. Houve predomínio das lesões cerebrais hemorrágicas no grupo 1 e elevada frequência de hiperecogenicidade periventricular nos grupos 2 e 3.

Conclusões: Sobrevivência acima de 50% ocorreu a partir de 26 semanas e 700 gramas ao nascer. Hemorragia pulmonar e doença da membrana hialina foram preditores independentes de óbito neonatal. Há necessidade de identificar as melhores práticas para melhorar a sobrevida de prematuros extremos.

Palavras chaves: recém-nascido prematuro, sobrevida, lesão cerebral, morbidade

ABSTRACT

Objective: To assess the survival rates of premature infants according to gestational age and birth weight, and to identify complications of prematurity associated with higher mortality

Methods: Prospective cohort study. Preterm infants with gestational age between 25 and 31 weeks and 6 days, born alive without congenital anomalies, and admitted in the NICU of Hospital Regional da Asa Sul, Brasília, between August 1st 2009 and October 31, 2010 were included. Neonates who died in the delivery room were excluded. Neonates were stratified into three gestational age groups: 25- 27 weeks and 6 days; 28- 29 weeks and 6 days; 30-31 weeks and 6 days, and followed until 28 days of life. Gestational data, delivery data and neonatal course were analyzed. Outcome: survival at 28 days and cranial ultrasound abnormalities. Data analysis was performed using the chi-square test, analysis of variance and the Kruskal-Wallis test, hazard ratio with confidence interval and multiple logistic regression. The level of significance was 5%.

Results: The cohort comprised 198 preterm infants less than 32 weeks, stratified into three groups: G1=59 (25-27weeks and 6 days), G2=43 (28- 29 weeks and 6 days) and G3=96 (30-31 weeks and 6 days). Chorioamnionitis and resuscitation in the delivery room were more frequent in G1 and G2. Vaginal delivery and newborns small for gestational age occurred significantly more in G1. Neonatal morbidity was inversely proportional to gestational age, except for necrotizing enterocolitis and leukomalacia that did not differ between the groups. The risk of death was significantly higher in groups 1 and 2 compared to 3 (RR: 4.14, CI: 2,23-7 .68 and RR = 2.84, CI:1,41 5-.74), respectively. The logistic regression analysis showed that pulmonary hemorrhage (OR: 3.33, 95% CI 1.41 to 7.90) and hyaline membrane disease (OR: 2.50, 95% CI 1.03 to 6.09) were independent risk factors for death. Survival rates were: 52.5% in G1, 67.4% in G2, and 88.5% in G3. Survival was greater than 50% from 26 weeks and 700g birthweight. There was a predominance of hemorrhagic brain lesions in group 1, and a high frequency of periventricular hyperechogenicity in groups 2 and 3.

Conclusion: The survival above 50% occurred from 26 weeks and 700g birthweight. Pulmonary hemorrhage and respiratory distress syndrome were independent predictors of neonatal death. It is necessary to identify best practices to improve the survival of extreme preterm infants.

Key words: infant, premature; survival; brain injuries; morbidity.

1. INTRODUÇÃO

A discussão sobre a oferta de tratamento intensivo a recém nascidos (RN) extremamente imaturos ou com alto risco de sequelas neurológicas tem ocorrido há décadas, porém vários aspectos permanecem controversos¹. Com o aprimoramento das tecnologias de suporte avançado de vida, o limite de viabilidade tem sido desviado para idade gestacional (IG) cada vez mais baixa, passando de 30 a 31 semanas na década de 60 para 23 a 24 semanas na última década^{2,3}. Apesar da progressiva melhora na sobrevivência de prematuros, a taxa de sequelas tem se mantido relativamente constante, indicando que o número absoluto de crianças com sequelas secundárias ao nascimento prematuro está crescendo^{4,5}. Ainda são escassos os estudos prognósticos relatando acompanhamento de prematuros extremos em longo prazo⁶. Assim, médicos e pais enfrentam incertezas quando precisam tomar decisões sobre o tratamento e o suporte a ser oferecido aos prematuros menores que 32 semanas e de muito baixo peso.

Este tema desperta vários questionamentos pelo alto risco de morte e morbidade futura nesta população, constituindo um dos mais importantes dilemas em perinatologia⁷. Os dados sobre mortalidade variam muito entre países, estados e serviços, provavelmente devido a diferentes definições, formas de registro e atitudes adotadas pelos obstetras e neonatologistas. Essas limitações podem mascarar as reais taxas de mortalidade e precisam ser analisadas com cuidado. Por outro lado, sabe-se que prematuros extremos, embora representem apenas 1 a 2 % dos nascimentos, são responsáveis por um terço das mortes perinatais⁸. Prematuridade é um dos principais fatores de risco para mortalidade neonatal. A chance de óbito em RN com 25 semanas de gestação chega a ser 32 vezes maior do que naqueles com idade gestacional de 31 semanas⁹.

As melhores estimativas de óbito e sequelas combinam experiência local e dados obtidos em literatura científica mundial. O prognóstico de pequenos prematuros tem sido foco de atenção dos pesquisadores, que buscam identificar fatores de risco para sequelas e preditores do desenvolvimento neurocognitivo.

Sabe-se que grande parte dos prejuízos ao desenvolvimento neurológico é consequência de lesões cerebrais originadas no período neonatal e que a maioria delas pode ser identificada por meio de ultrassonografia cerebral. Consequentemente, o diagnóstico de lesões cerebrais ao ultrassom de crânio, realizado no período neonatal, tem sido de grande utilidade para prever o prognóstico futuro de prematuros¹⁰. A leucomalácia periventricular (LPV) constitui um dos principais eventos associados a mau prognóstico neu-

rológico, é a causa mais comum de paralisia cerebral em RN prematuros e está associada, entre outros fatores, à rotura prematura de membranas e infecção perinatal^{11,12}. Em estudo multicêntrico da Rede Vermont Oxford a leucomalácia cística periventricular e a hemorragia intraventricular grave (graus III e IV) foram as principais características associadas às sequelas graves no longo prazo¹³.

A idade gestacional e o desenvolvimento neurológico estão intimamente relacionados de tal forma que os piores desfechos têm sido descritos para os RN mais imaturos. Entretanto, o padrão de sequelas neurológicas depende do tipo de lesão cerebral encontrada. Segundo Voolmer et al¹⁴, o maior risco de lesões e sequelas neurológicas em RN < 28 semanas é devido à maior frequência de lesões hemorrágicas neste grupo, ao passo que leucomalácia cística, usualmente, ocorre em RN mais maduros.

Para testar a hipótese que a sobrevida de RN prematuros varia de acordo com a idade gestacional e o peso de nascimento e que as complicações da prematuridade, especialmente as alterações identificadas por meio de ultrassonografia cerebral associam-se a maior mortalidade, foi delineado este estudo tendo como objetivo comparar a sobrevida e estas alterações, conforme faixas pré-estabelecidas de idade gestacional entre 25 e 31 semanas e 6 dias.

2. MÉTODO

Estudo prospectivo de coorte, envolvendo todos os RN prematuros com IG entre 25 e 31 semanas e 6 dias, sem malformações maiores, nascidos vivos na Maternidade do Hospital Regional da Asa Sul (HRAS), em Brasília, e internados na UTI neonatal deste Hospital, no período de 1º de novembro de 2009 a 31 de outubro de 2010. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição, sob o protocolo número 350/2009.

Os prematuros transferidos diretamente da sala de parto para outro Serviço, bem como os óbitos constatados em sala de parto, não foram incluídos no estudo.

Todos os pacientes incluídos foram acompanhados durante a hospitalização e avaliados quanto aos desfechos de interesse aos 28 dias de vida, ou na alta/óbito/transfêrência caso estas possibilidades tenham ocorrido antes de 28 dias de vida. Os pacientes cujo desfecho alta ou óbito não foi conhecido foram considerados como perda da coorte.

Os recém-nascidos foram estratificados em três faixas de idade gestacional: 25 a 27 semanas e 6 dias; 28 a 29 semanas e 6 dias; 30 a 31 semanas e 6 dias. Essa estratificação corresponde a pontos de corte para análise de nascidos vivos. Optou-se por avaliar RN a partir de 25 semanas de idade gestacional, a fim de que a mortalidade não fosse afetada por diferentes políticas de reanimação em sala de parto, o que certamente ocorre abaixo desse limite de idade gestacional.

2.1 Variáveis do estudo

As variáveis independentes analisadas incluíram:

a) dados gestacionais, obtidos das anotações obstétricas e confirmados pós-parto: realização de pré-natal (> 2 consultas para partos prematuros), rotura prematura e prolongada de membranas (rotura de membranas amnióticas antes do início do trabalho de parto e com duração > 24 horas), infecção materna (corioamnionite clínica ou infecção urinária periparto), uso de esteróide antenatal ($\geq$ uma dose administrada antes do parto, independente do tipo de esteróide), gestação única ou múltipla, síndrome hipertensiva da gestação (independente do tipo), sofrimento fetal (centralização no ultrassom fetal com Doppler) e via de parto.

b) dados de nascimento: idade gestacional definida pela melhor estimativa obstétrica, preferencialmente a data precisa da última menstruação, seguida por ultrassonografia obstétrica precoce (até a 18ª semana de gestação). Na impossibilidade desses dados, a IG foi estimada pelo exame do recém-nascido, realizado imediatamente após o nascimento ou em até 12 horas, utilizando-se o método de New Ballard para prematuros de muito baixo peso¹⁵ e o método de Capurro, nos maiores que 1.500g¹⁶; gênero; peso ao nascer e adequação do peso para a idade gestacional, conforme critério de Lubchenco et al¹⁷ e Margotto¹⁸, a partir de 29 semanas; Apgar de 1º e 5º minutos; necessidade de reanimação e manobras utilizadas; uso de surfactante em sala de parto.

c) evolução neonatal: Doença da Membrana Hialina (DMH) com diagnóstico clínico, radiológico e gasométrico, tempo de assistência ventilatória (CPAP nasal e/ou ventilação mecânica), escape aéreo, hemorragia pulmonar, persistência do canal arterial (PCA) com diagnóstico clínico ou ecocardiográfico, sepse precoce (< 72 horas de vida) ou tardia ($\geq$ 72 horas) e alterações cerebrais diagnosticadas à ultrassonografia de crânio.

O desfecho de interesse foi óbito ou sobrevivente aos 28 dias de vida, associado ou não à presença complicações decorrentes da prematuridade, bem como as alterações encontradas na ultrassonografia cerebral.

2.2 Obtenção dos dados de estudo

Os dados foram coletados pela pesquisadora por meio de um questionário padrão e obtidos da ficha perinatal, do livro de registro de nascimentos em sala de parto, bem como do prontuário da gestante e do RN.

Ultrassonografia de crânio foi realizada em todos os RN que sobreviveram até sete dias de vida e repetida, pelo menos uma vez, até 28 dias nos que permaneceram internados neste período. Foram analisados os achados do primeiro exame e o pior achado ecográfico dentre os demais exames realizados, sendo valorizadas as alterações com possíveis repercussões no prognóstico futuro dos pacientes, como: hiperecogenicidade periventricular persistente (aumento da ecogenicidade após 14 dias de vida comparada àquela do plexo coróide, tanto no plano sagital como coronal); leucomalácia cística (presença de pequenas cavidades próximas aos ventrículos laterais) e hemorragia intraventricular, classificada conforme os critérios de Papile et al ¹⁹ e considerada grave quando atingiu os graus III ou IV. O exame foi realizado com equipamento ALOKA SSD 2000 por dois neonatologistas especializados em diagnóstico por imagem, que são responsáveis pela avaliação rotineira dos RN pré-termo menores que 34 semanas de gestação.

Os RN transferidos para outras Unidades Hospitalares de menor complexidade, antes de completarem 28 dias de vida, foram mantidos no estudo para avaliação da mortalidade, entretanto não foi estudada a evolução clínica e achados ultrassonográficos dos mesmos. A mortalidade neonatal precoce ou tardia nestes pacientes foi investigada por meio de pesquisa realizada no SIM/SES-DF.

2.3 Análise Estatística

A análise descritiva dos dados foi realizada por tabelas de frequência e de associação, sendo as variáveis contínuas apresentadas com cálculo de média e desvio padrão ou mediana e percentis, e as variáveis categóricas expressas pelo número e proporção de eventos.

Para testar as diferenças entre grupos, foi utilizada a análise de variância para variáveis contínuas com distribuição simétrica e o teste de Kruskal-Wallis para aquelas com distribuição assimétrica. Nas tabelas dos resultados, letras diferentes indicam diferenças significativas entre os grupos.

O teste do X^2 , o cálculo de risco e intervalos de confiança a 95%, foram usados para testar a associação das variáveis categóricas, das alterações graves ao ultrassom de crânio e do órbita entre os grupos.

A análise multivariada com regressão logística binária foi realizada para identificar as variáveis independentemente associadas ao óbito, após controle do peso ao nascer e da idade gestacional.

As análises foram realizadas utilizando-se o software SPSS 16 e o nível de significância adotado foi de 5%.

3. RESULTADOS

No período do estudo foram registrados 6014 nascidos vivos na Maternidade do Hospital Regional da Asa Sul (HRAS) dos quais, 2874 (47,6%) nascidos de parto vaginal, 3106 (51,5%) de parto cesáreo e 49 (0,8%) sem informação. Do total de nascidos vivos, 795 (13,2%) foram classificados como RN pré-termos (idade gestacional < 37 semanas)¹⁹.

Dentre os prematuros, 198 (3,3%) foram menores que 32 semanas de gestação e preencheram os critérios de inclusão no estudo. Não houve perda da coorte.

Com a estratificação dos pacientes nas faixas pré-estabelecidas de idade gestacional foram constituídos os três grupos de estudo:

Grupo 1 (25 a 27 semanas e 6 dias) n= 59 (29,8%)

Grupo 2 (28 a 29 semanas e 6 dias) n= 43 (21,7%)

Grupo 3 (30 a 31 semanas e 6 dias) n= 96 (48,5%)

As principais características gestacionais e de nascimento estão apresentados na tabela 1.

A média de idade materna, número de consultas de pré-natal, tempo de bolsa rota, presença de síndrome hipertensiva da gestação, sofrimento fetal e uso de corticóide antenatal não diferiram entre os grupos. Houve elevado percentual de gestantes adolescentes (19,2%). No grupo com IG 25⁰-27⁶ o parto vaginal foi mais prevalente e corioamnionite foi significativamente mais frequente em comparação ao grupo 3.

As medidas antropométricas dos RN diferiram entre os grupos, com os menores valores no grupo de 25⁰-27⁶ semanas e também neste grupo a proporção de RN pequenos para a idade gestacional, bem como a necessidade de reanimação em sala de parto foram significativamente maiores que nos demais. Destaca-se que ventilação com pressão posi-

tiva foi realizada em 54,2% dos RN com IG 25⁰ -27⁶. Necessidade de reanimação avançada (com massagem cardíaca ou uso de drogas) foi pouco frequente e não diferiu entre os grupos (tabela 1).

A morbidade neonatal foi elevada, com frequência significativamente maior quanto menor a faixa de idade gestacional, exceto a ocorrência de pneumotórax, enterocolite necrosante e leucomalácia que não diferiu entre os grupos. Aos 28 dias de vida mais da metade dos prematuros do grupo 1 (50,8%) eram dependentes de oxigênio. A mortalidade neonatal foi significativamente maior nos grupos 1 e 2 em relação ao grupo 3 (tabela 2).

O risco de óbito foi maior nos grupos 1 e 2 quando comparados ao grupo 3, com RR= 4,14 (IC95%: 2,23-7,68) no grupo 1 e RR= 2,84 (IC95%: 1,41- 5,74) no grupo 2.

A tabela 3 apresenta o risco de óbito associado à necessidade de reanimação ao nascer e às principais complicações da prematuridade, nos grupos 1 e 2 em comparação ao grupo 3. Enterocolite necrosante, DMH, sepse precoce, hemorragia pulmonar, hemorragia intraventricular grave e necessidade de reanimação ao nascimento, aumentaram significativamente o risco de óbito nos grupos 1 e 2, o que não ocorreu com o pneumotórax, a sepse tardia e canal arterial patente.

Ao controlar a influência do peso ao nascer e da idade gestacional nas variáveis que se associaram ao óbito (DMH, sepse precoce, enterocolite necrosante, hemorragia pulmonar, hemorragia intraventricular graus III-IV, reanimação), a análise multivariada com regressão logística mostrou que apenas a hemorragia pulmonar (OR: 3,33; IC 95% 1,41-7,90; p=0,006) e a doença da membrana hialina (OR: 2,50; IC 95%:1,03-6,09; p=0,043) persistiram significativamente associadas ao óbito.

A proporção de sobrevivência por grupo estudado foi de 52,5% no grupo 1, 67,4% no grupo 2, e de 88,5% no grupo 3 (tabela 4).

A figura 1 mostra a proporção de sobrevida por semana de idade gestacional e faixa de peso ao nascer. A maior sobrevida ocorreu no grupo de maior IG (grupo 3), porém, há que se destacar a sobrevida superior a 50% na faixa de 25⁰-27⁶. Ao avaliar a proporção de sobrevivência por cada semana de idade gestacional, observou-se que o limite de viabilidade foi de 26 semanas, no entanto, quase metade (45,4%) dos RN com 25 semanas sobreviveram até 28 dias. A sobrevida dos RN com 31 semanas foi de 92%. Em relação ao peso, verificou-se que 57,5% dos RN de extremo baixo peso (<1000g) sobreviveram e a sobrevida aumentou de acordo com o aumento de peso ao nascer. Dentre os RN com peso de nascimento acima de 1000g, a grande maioria (82,4%) sobreviveu.

Destaca-se ainda a presença de complicações da prematuridade relacionadas ao prognóstico neurológico, como mostra a tabela 5. As alterações no ultrassom transfontanelar foram frequentes nos três grupos estudados, com predomínio de lesões hemorrágicas no grupo 1 e elevada frequência de hiperecogenicidade nos grupos 2 e 3.

4. DISCUSSÃO

Este estudo mostra a sobrevida de prematuros menores que 32 semanas estratificados por faixa de IG e a influência de fatores usualmente encontrados no período perinatal, na ocorrência de óbito até 28 dias de vida.

Conforme esperado, a maior sobrevida ocorreu na faixa de maior IG, variando entre 88,5% para prematuros com 30 a 31/6 semanas e 52,6% para prematuros com IG 25 a 27/6 semanas.

A sobrevida da coorte estudada foi de 73,2%, valor este inferior ao descrito em estudos multicêntricos internacionais envolvendo população com características semelhantes, como o estudo MOSAIC, que documentou 89,5% de sobrevida⁸. No entanto, quando se considera a sobrevida por faixa de idade gestacional, observa-se que as diferenças tornam-se menores. A sobrevida encontrada de 52,6% (25 a 27/6 semanas), 67,4% (28 a 29/6 semanas) e 88,5% (30 a 31/6semanas), está próxima àquelas descritas no estudo MOSAIC: 58,2% (24 a 27 semanas) e 92,4% (28 a 31 semanas)⁸. Entretanto, o estudo MOSAIC avaliou a mortalidade em dez regiões da Europa em 2003 e incluiu prematuros entre 24 e 31 semanas, sendo considerado desfecho principal a sobrevida na alta e não apenas até 28 dias.

Quando se considera a sobrevida específica de prematuros com 25 semanas (45,4%), observa-se que foi similar àquela descrita em outros países isoladamente, como Reino Unido e Irlanda em 1995 (44%)⁷, porém está muito distante dos resultados encontrados na Alemanha (79%)²¹ e Noruega (80%)²² em 2000, nos EUA (75%)²³ em 2003 ou mesmo na Suécia (82%)²⁴ em 2007.

Nesta coorte, dos 53 óbitos registrados, 28 (52,8%) ocorreram em prematuros extremos (< 28 semanas), sendo que sobrevida acima de 50% foi encontrada em prematuros com IG de 26 semanas (56,5%) e peso acima de 700g. Porém, há de se considerar a sobre-

vida muito próxima a 50% para os prematuros com 25 semanas, o que permite delimitar a viabilidade na maternidade estudada ao redor de 25 a 26 semanas.

Sabe-se que outros fatores além da IG devem ser considerados na avaliação do prognóstico neonatal, entre eles exposição ou não ao esteróide pré-natal, gênero, peso ao nascer, adequação do peso à IG, presença de síndrome hipertensiva da gestação, necessidade de reanimação em sala de parto, sofrimento fetal e escala de Apgar. Fatores evolutivos e complicações ocorridas durante o período de internação em UTI neonatal também influenciam na sobrevida, como por exemplo: presença e gravidade da DMH, hemorragia pulmonar, pneumotórax, enterocolite necrosante, sepse precoce ou tardia, canal arterial patente e hemorragia intraventricular.

No que se refere às características da população não houve diferença significativa entre os grupos em relação ao gênero, o que poderia interferir nos resultados obtidos. É amplamente conhecido que sexo masculino está associado à maior risco de óbito^{7,9}. A alta incidência de parto cesáreo, especialmente nos grupos 2 e 3 (entre 60% e 68%), pode ser explicada pela característica do hospital, que atua como referência para gestantes de risco em todo Distrito Federal. Mesmo assim, essa taxa de cesárea está próxima da referida na literatura, que mostra incidência em torno de 50% em alguns serviços²⁴.

Não houve diferença entre os grupos em relação à idade materna, número de consultas de pré-natal, paridade, presença de síndrome hipertensiva na gestação, sofrimento fetal e uso de esteróide antes do parto. Sabe-se que o uso de esteróide pré-natal está associado à redução da incidência da DMH e à necessidade de suporte ventilatório^{25,26}. Vários estudos mostram a ausência de corticóide pré-natal como variável fortemente associada ao óbito^{7,24,27,28}. Vale ressaltar a elevada incidência de uso de corticóide nos três grupos estudados, especialmente no grupo de menor idade gestacional, onde atingiu 76,3%, bem acima da incidência descrita em estudo multicêntrico realizado no Brasil em 2005, que foi de 54%²⁸. Isto mostra a melhora na assistência obstétrica, com crescente preocupação dos obstetras em relação ao prognóstico dos prematuros, mesmo nas menores faixas de idade gestacional.

A despeito do efeito protetor do corticóide, a ocorrência de DMH foi elevada nos três grupos estudados, especialmente no grupo mais imaturo (74,5%). A DMH esteve fortemente associada ao óbito, mesmo após análise de regressão logística, quando variáveis como peso ao nascer e idade gestacional foram controladas. Este achado pode justificar a necessidade de revisão dos cuidados neonatais, dado a alta percentagem de uso de corticosteróide pré-natal em todas as faixas de idade gestacional estudadas e o uso profilático

de surfactante na sala de parto nos primeiros 20 minutos. Terapia com surfactante exógeno até duas horas de vida diminui o risco de óbito em até 53% conforme documentado em recente estudo realizado na Suécia²⁴. Não obstante, não foi encontrada diferença significativa entre os grupos quanto à necessidade de dose adicional de surfactante exógeno, permanecendo na faixa de 16,9% para prematuros do grupo 3, 20,9% para o grupo 2 e 18,6% para o grupo 1. A necessidade de oxigênio aos 28 dias foi significativamente maior nos prematuros de menor IG (grupos 1 e 2).

As taxas de morbidades intra-hospitalares foram altas nos RN pré-termos extremos, certamente contribuindo para o desenvolvimento neurológico adverso. No geral a morbidade e a mortalidade neste estudo foram maiores em comparação aos dados de prematuros de 22-28 semanas (entre parênteses) do estudo de Stoll et al²⁹ da Rede Nacional Americana: a doença da membrana hialina ocorreu em 74,5% (93%), persistência do canal arterial em 44% (46%), enterocolite necrosante em 44% (11%), hemorragia intraventricular grave em 20% (16%), sepse tardia em 71% (36%), displasia broncopulmonar em 50% (27%), hemorragia pulmonar em 32% (7%), pneumotórax em 8,5% (7,0%) e leucomalácia em 7% (3%). A mortalidade nos primeiros 28 dias de vida foi de 47,4% (28%).

Em estudo da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais Nacional²⁸, envolvendo 579 RN entre 23 e 33 semanas de gestação, a doença da membrana hialina ocorreu em 58%, a persistência do canal arterial em 37% e a sepse precoce em 31%. A mortalidade neonatal precoce foi de 16%, com variação de 5% a 31% entre as diferentes Unidades Neonatais participantes. Dos 92 RN que faleceram 73% tinham idade gestacional entre 23 e 27 semanas, e esta faixa de idade gestacional foi fator independente de risco para o óbito neonatal precoce, aumentando em cinco vezes a chance desse evento²⁸.

A baixa idade gestacional tem sido a variável dominante nos modelos de fatores associados ao óbito, o que se confirmou no presente estudo com risco 4 vezes maior de óbito neonatal nos pré-termos de 25-27 semanas em comparação aos de 30-31 semanas.

A elevada incidência de hemorragia pulmonar no grupo 1 possivelmente se deve à maior ocorrência de sepse nesse grupo. A infecção bacteriana induz a produção de interleucina-8 que estimula a ativação de neutrófilos, o que contribui para o desenvolvimento da hemorragia pulmonar, além do comprometimento da função cardiovascular, que propicia alteração do fluxo sanguíneo cerebral³⁰.

DMH, sepse precoce, enterocolite necrosante, hemorragia pulmonar e reanimação em sala de parto associaram-se ao óbito. No entanto, apenas a hemorragia pulmonar e a DMH mantiveram esta associação após análise de regressão logística, na qual o peso ao

nascer e a idade gestacional foram controlados. O pneumotórax não se associou ao óbito quando foram comparados os grupos 1 e 2 com o grupo 3. Este resultado difere do obtido em estudo caso-controle desenvolvido na Austrália com prematuros extremos (25 a 27 semanas), que mostrou mortalidade significativamente maior no grupo com pneumotórax (43%) do que no grupo controle (13%)³¹. No entanto, outros autores não observaram associação entre pneumotórax e óbito³².

Quanto à restrição de crescimento intra-uterino, observou-se diferença significativa na incidência de prematuros classificados como pequenos para a idade gestacional (PIG), com maior frequência no grupo 1 (25,4%), porém sem associação com maior risco de morte. É descrito que baixo peso para IG está associado à maior risco de morte ^{9,24}.

As lesões cerebrais diagnosticadas à ultrassonografia cerebral constituem importante marcador de morbidade e estiveram associadas à maior risco de óbito. A hemorragia intraventricular (HIV) grave (graus III e IV) ocorreu em 20% dos prematuros do grupo 1, aumentando em quase duas vezes o risco de óbito neste grupo. No grupo 2, a HIV foi mais frequente do que no grupo 3 e esteve igualmente associada a risco aumentado de óbito (cerca de 2,5 vezes). O diagnóstico de leucomalácia cística, ao contrário, não diferiu entre os grupos, embora tenha ocorrido apenas nos grupos de menor idade gestacional (grupos 1 e 2). Apesar da incidência de HIV grave estar decrescendo nas últimas décadas, essa doença ainda permanece como importante fator de risco para mortalidade e morbidade em prematuros extremos³³. A incidência de HIV grave gira em torno de 6% a 10% em prematuros extremos e a leucomalácia cística ocorre em torno de 5% a 6%^{22,24}. Em recente estudo com prematuros menores que 1000g e idade gestacional menor ou igual a 26 semanas, a incidência de HIV grave foi de 10,7% e a taxa de mortalidade neste grupo foi 47,2%, muito acima da observada no grupo controle (13,9%)³³. Quando se compara os resultados do estudo atual com dados de outros serviços, observa-se que a incidência de HIV grave está acima do esperado, o que aponta para a necessidade de aprimorar os cuidados oferecidos a estes pacientes, bem como de controle mais cuidadoso dos fatores de risco associados à lesão cerebral, como a sepse neonatal, que foi elevada neste estudo. Linder et al ³⁴ relataram aumento de 8 vezes na incidência de hemorragia intraventricular em recém-nascidos pré-termos com sepse precoce. Glass et al³⁵ evidenciaram associação significativa entre infecção neonatal recorrente e lesão da substância branca, (OR: 10,9; IC 95% 2,5-47,6; p<0,003) e esta associação manteve-se significativa após ajuste para a idade gestacional e presença de displasia broncopulmonar (p<0,043).

A maior ocorrência da hiperecogenicidade periventricular persistente nos grupos 2 e 3 pode ser atribuída à maior sobrevivência nestes grupos em relação ao grupo 1. A hi-

perecogenicidade pode expressar congestão vascular ou infarto hemorrágico consequente a lesões cerebrais isquêmicas, podendo desaparecer em dias ou semanas³⁶. Em 8% das crianças com hiperecogenicidade que desenvolveram paralisia cerebral, as ecodensidades persistiram por mais de dez dias³⁷. Entretanto a literatura ainda é controversa quanto ao significado dessa alteração. A localização das alterações de ecogenicidade (frontoparietal ou frontoparietal-occipital), assim como a persistência prolongada (>14 dias) parecem ser importantes no prognóstico^{37,38,39}. As hiperecogenicidades transitórias periventriculares ou ecogenicidades parenquimatosas não cavitárias são menos preditivas para lesão cerebral, mas não devem ser tratadas com indiferença, pois provavelmente representam um grau leve de leucomalácia periventricular^{37,38}.

Embora a comparação dos resultados encontrados neste estudo com outros publicados em literatura científica mundial seja relevante, limitações devem ser consideradas e especial atenção deve ser dada às metodologias adotadas. Entre estas, destacam-se os diferentes critérios de inclusão e faixas de idade gestacional consideradas, bem como os diferentes conceitos de gravidade impostos às sequelas apresentadas em longo prazo.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A disponibilidade de informação detalhada sobre o desfecho de prematuros extremos por faixas de idade gestacional pode facilitar a interpretação dos dados por epidemiologistas e clínicos, permitindo comparação entre os resultados e melhor avaliação sobre a qualidade dos diferentes serviços. No entanto, diferenças éticas, culturais e de políticas de reanimação devem ser consideradas frente a resultados discordantes.

A análise da mortalidade e dos fatores associados permite identificar aspectos que requerem adoção de melhores práticas para a redução de morbidades passíveis de intervenção e melhora nas taxas de sobrevivência de prematuros extremos.

6. CONCLUSÃO

Na coorte estudada, a mortalidade esteve diretamente relacionada ao peso e à faixa de idade gestacional. A chance de sobrevivência aumentou 15% ao mudar da faixa de 25 a 27/6 semanas para 28 a 29/6 semanas e aumentou 21% ao passar desta última para a faixa

de 30 a 31/6 semanas. A sobrevivência foi maior que 50% a partir de 26 semanas e 700g de peso ao nascer. As alterações hemorrágicas graves na ultrassonografia transfontanelar foram mais frequentes nos prematuros menores (25 a 27/6 semanas e 28 a 29/6 semanas) e associaram-se a maior risco de óbito. A hemorragia pulmonar e a doença da membrana hialina foram preditores independentes de óbito neonatal.

Tabela 1. Características dos grupos estudados

	Grupo 1 (n= 59) 25-27 sem. e 6dias	Grupo 2 (n= 43) 28-29 sem. e 6dias	Grupo 3 (n= 96) 30-31 sem. e 6dias	Valor de p
Idade materna em anos	26,9 ± 5,3	25,9 ± 5,3	25,8 ± 6,7	0,850
No gestações Md(IQR)	2 (1-3)	2(1-3)	0(0-1)	0,530
No de consultas pré-natal	3,7±1,8	3,5±2,7	4,1±1,9	0,100
Hipertensão materna	11 (18,6%)	15 (34,9%)	35 (36,4%)	0,053
Sofrimento fetal	5 (8,5%)	10 (23,2%)	15 (15,6%)	0,110
Uso de esteróide antenatal	45 (76,3%)	29 (67,4%)	68 (70,1%)	0,610
Gemelar	15 (25,4%) a	3 (7,1%) b	24 (25%) a	0,036 *
Parto vaginal	35 (59,3%) a	14 (32,6%) b	39 (40,6%) b	0,016 *
Corioamnionite	20 (33,9%) a	13 (32,6%) a	16 (16,7%) b	0,035 *
Peso ao nascer (g)	846 ± 136 a	1 105 ± 238 b	1427 ± 276 c	0,009 *
Comprimento (cm)	33,8 ± 2,3 a	36,9 ± 7,7 b	39,8 ± 2,8 c	0,001 *
Perimetro Cefálico (cm)	24,0 ± 1,0 a	26,5 ± 1,6 b	28,4 ± 1,7 c	0,001 *
Apgar 1º min Md (IQR)	6 (4-8)	7 (6-8)	7 (6-8)	0,200
Apgar 5º min Md (IQR)	8 (7-9)	8 (8-9)	9 (8-9)	0,570
RN masculino	36 (61%)	24 (55,8%)	40 (41,7%)	0,870
RN PIG	15 (25,4%) a	3 (7,0%) b	11 (11,4%) c	0,016 *
Reanimação Sala de Parto	53 (89,8%) a	37 (86%) a	62 (64,6%) b	0,001 *
O2 apenas	21 (35,6%) a	23 (53,5%)	37 (38,5%)	0,120
VPP	32 (54,2,%) a	14 (32,6%) b	25 (26,0%) b	0,048 *
Massagem Cardíaca	3 (5,0%)	1 (2,2%)	2 (2,1%)	0,540
Drogas	2 (3,4%)	2 (4,6%)	4 (4,2%)	0,940

RN: Recém -nascido; PIG: pequeno para a idade gestacional; VPP: Ventilação com pressão positiva; Md:mediana;IQR: Intervalo interquartil

Tabela 2. Evolução neonatal dos prematuros conforme as faixas de idade gestacional

Características	Grupo 1 (n=59) 25-27 sem. e 6dias	Grupo 2 (n= 43) 28-29 sem. e 6dias	Grupo 3 (n= 96) 30-31 sem. e 6dias	Valor de p
> 1 dose de surfactante	11 (18,6%)	9 (20,9%)	16 (16,7%)	0,830
Dias de CPAP (Md (IQR))	0 (0-9)	3 (1-11)	2 (1-6)	0,160
Dias de VM (Md (IQR))	8 (1-21) a	5 (1-10) b	1 (1-5) c	0,046 *
Pneumotórax	5 (8,5%)	3 (7%)	2 (2,1%)	0,170
O2 aos 28 dias	30 (50,8%) a	16 (37,2%) b	12 (12,5%) b	0,001 *
DMH	44 (74,5%) a	29 (67,4%) b	41 (42,7%) c	0,001 *
Sepse Precoce	43 (72,9%) a	26 (60,5%) b	32 (33,3%) c	0,001 *
Sepse Tardia	42 (71,2%) a	25 (58,1%) b	32 (33,3%) c	0,001 *
Enterocolite necrosante	9 (15,2%)	7 (16,3%)	8 (8,3%)	0,280
Canal arterial patente	26 (44%) a	9 (20,9%) b	19 (19,8%) b	0,003 *
Hemorragia Pulmonar	19 (32,2%) a	9 (20,9%) b	7 (7,3%) c	0,001 *
HIV III-IV	9/45 (20,0%) a	4/36 (11,1%) b	1/75 (1,3%) c	0,030 *
Leucomalácia cística	3/45 (6,7%)	1/36 (2,8%)	0/73	0,550
Óbito	28 (47,4%) a	14 (32,5%) a	11 (11,4%) b	0,001 *

DMH: Doença da membrana hialina; HIV: hemorragia intraventricular; VM: ventilação mecânica; Md: mediana; IQR: Intervalo interquartil.

Tabela 3. Risco de óbito associado à reanimação ao nascer e morbidade neonatal nos grupos 1 e 2 comparados ao grupo 3

	Grupo 1 (n=59) 25-27 sem. 6 dias		Grupo 2 (n= 43) 28-29 sem. 6 dias		
	RR	IC 95%	RR	IC 95%	Valor de p
Pneumotórax	1,37	0,41-5,59	1,12	0,19-6,69	0,620
Enterocolite necrosante	2,09	1,16-3,79*	2,07	0,91-4,70	0,020
Canal arterial patente	1,09	0,61-1,95	1,66	0,86-3,66	0,080
DMH	4,53	2,01-10,18	3,12	1,33-7,34	0,001*
Sepse precoce	2,21	1,19-4,11*	1,20	0,59-2,44	0,030*
Sepse tardia	1,28	0,74-2,20	1,61	0,79-3,27	0,870
Hemorragia pulmonar	4,42	1,98-9,87	2,87	1,14-7,20	0,001*
HIV III-IV	1,90	1,12-3,21	2,43	1,29-4,58	0,001*
Reanimação ao nascer	4,14	2,23-7,68	2,84	1,41-5,74	0,043*

DMH= Doença de membrana hialina; HIV= hemorragia intraventricular

Tabela 4. Proporção de sobrevivência aos 28 dias por grupo estudado

	n	%
Grupo 1 (n=59)		
25-27 sem. e 6dias	31	52,5
Grupo 2 (n= 43)		
28-29 sem. e 6dias	29	67,4
Grupo 3 (n= 96)		
30-31 sem. e 6dias	85	88,5

Tabela 5. Alterações ultrassonográficas transfontanelares até os 28 dias de vida

		n	%
25 a 27,6 sem	Normal	7	15,5
	Hiperecogenicidade	10	22,2
	Hidrocefalia pós-hemorragica	2	4,4
	Leucomalácia	3	6,7
	HIV grau I	4	8,9
	HIV grau II	4	8,9
	HIV grau III	5	11,1
	HIV grau IV	4	8,9
	Dilatação ventricular	6	13,3
	Não realizado	14	23,7
	Total	59	100,0
28 a 29,6 sem	Normal	6	16,7
	Hiperecogenicidade	13	36,1
	Hidrocefalia pós-hemorragica	3	2,8
	Leucomalácia	1	2,8
	HIV grau I	6	16,7
	HIV grau II	1	2,8
	HIV grau III	4	11,1
	Dilatação ventricular	4	11,1
	Não realizado	7	16,3
	Total	43	100,0
30 a 31,6 sem	Normal	28	37,3
	Hiperecogenicidade	29	38,7
	Hidrocefalia pós-hemorragica	1	1,3
	HIV grau I	6	8,0
	HIV grau II	1	1,3
	HIV grau III	1	1,3
	Agnesia Corpo Caloso	2	2,7
	Dilatação ventricular	7	9,3
	Não realizado	21	21,9
	Total	96,0	100,0

HIV= Hemorragia intraventricular

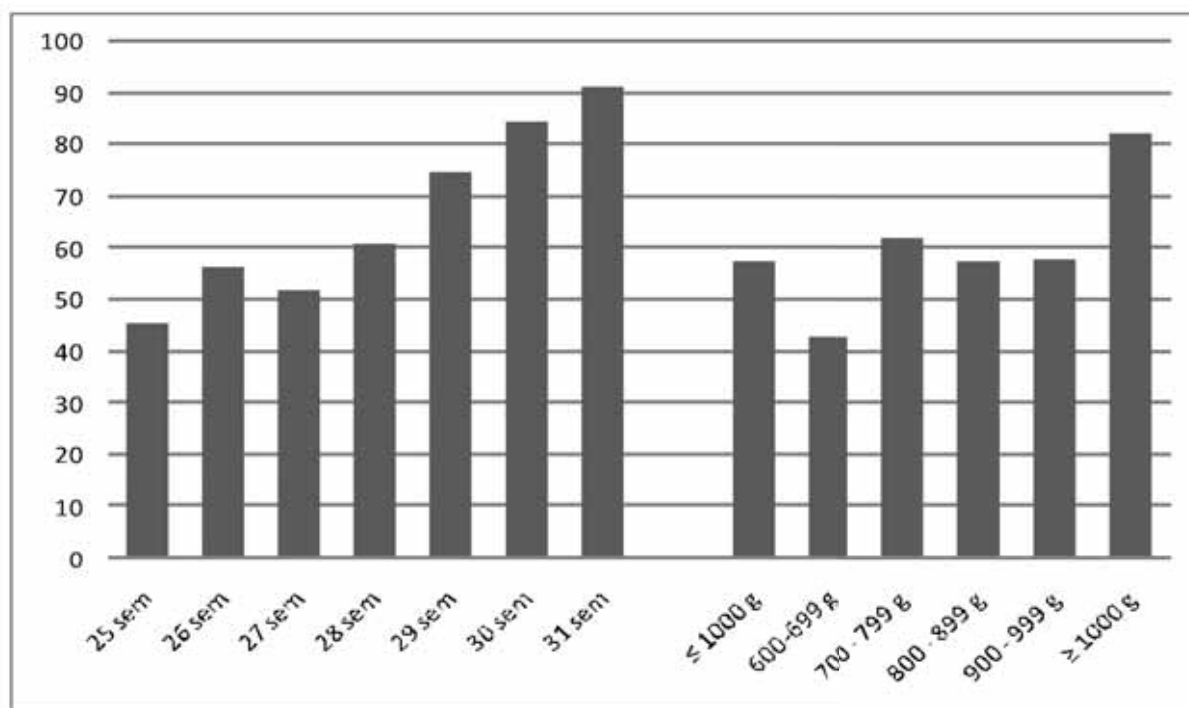


Figura 1: Proporção de sobrevivência aos 28 dias de vida por semana de idade gestacional e faixa de peso ao nascer

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Duffy D, Reynolds P. Babies born at the threshold of viability: attitudes of paediatric consultants and trainees in South East England. *Acta Paediatr* 2011;100: 42-6.
2. 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. *Lancet* 2000; 355: 2112-18.
3. Doyle LW. Neonatal Intensive Care at borderline viability – is it worth it? *Early Hum Dev* 2004; 800:103-13.
4. Khan RA, Burgoyne L, O'Connell MP, Dempsey EM. Resuscitation at the limits of viability - an Irish perspective. *Acta Paediatr* 2009; 98:1456-60.
5. Seri I, Evans J. Limits of viability: definition of the gray zone. *J Perinatol* 2008; Suppl 1:S4-8.
6. Milligan DW. Outcomes of children born very preterm in Europe. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010; 95: F234-40.

7. Costeloe K, Hennessy E, Gibson AT, Marlow N, Wilkinson AR. The EPIcure Study: Outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. *Pediatrics* 2000;106: 659-71.
8. Draper ES, Zeitlin J, Fenton AC, Weber T, Gerrits J, Martens G, Misselwitz B et al. 1. Investigating the variations in survival rates for very preterm infants in 10 European regions: the MOSAIC birth cohort. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009; 94: F158-63.
9. Evans N, Hutchinson J, Simpson JM, Donoghue D, Darlow B, Henderson-Smart D. Prenatal predictors of mortality in very preterm infants cared for in Australian and New Zealand Neonatal Network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007; 92: F34-40.
10. De Vries LS, Wigglesworth JS, Regev R, Dubowitz LM. Evolution of periventricular leucomalacia during the neonatal period and infancy: correlation of imaging and post-mortem findings. *Early Hum Dev* 1988;17: 205-19.
11. Volpe JJ. Brain injury in premature infant. *Clin Perinatol* 1997; 29: 574-87.
12. Bauer M, Fast C, Haas J, Resch B, Lang U, Pertl B. Cystic periventricular leukomalacia in preterm infants: an analysis of obstetric risk factors. *Early Hum Dev* 2009; 85:163-69.
13. Mercier CE, Dunn MS, Ferrelli KR, Howard DB, Soll RF. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants from the Vermont Oxford network: 1998-2003: 1998-2003. *Neonatology* 2010; 97: 329-38.
14. Vollmer B, Roth S, Baudin J, Stewart AL, Neville BG, Wyatt JS. . Predictors of long-term outcome in very preterm infants: gestational age versus neonatal cranial ultrasound. *Pediatrics* 2003; 112: 1108-14.
15. Constantine NA, Kraemer HC, Kendall- Tackett KA, Bennet FC, Tyson JE, Gross RT. Use of physical and neurological observations in assessment of gestational age in low birth weight infants. *J Pediatr* 1987; 110: 921-28.
16. Miura E, Strassburguer C, Oliveira C. Avaliação da idade gestacional em prematuros e recém-nascidos de muito baixo peso. *Anais do XXVI Congresso Brasileiro de Pediatria, Belo Horizonte, 1986, p. 461.*

17. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics* 1963; 32: 793-800
18. Margotto PR. Curvas de crescimento intra-uterino: estudo de 4413 recém-nascidos únicos de gestações normais. *J Pediatr (Rio J)* 1995; 71: 11-21.
19. 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 g. *J Pediatr* 1978; 92: 529-34.
20. HRAS - GRCA - NUCOAD. Relatório Mensal - NUCOAD / HRAS. Brasília - DF, 2009-2010
21. Kutz P, Horsch S, Kühn L, Roll C. Single center vs population-based outcome data of extremely preterm infants at the limits of viability. *Acta Paediatr* 2009; 98: 1451-55.
22. Markestad T, Kaarendsen PI, Rønnestad A, Reigstad H, Lossius K, Medbø S, et al. Early death, morbidity and need of treatment among extremely premature infants. *Pediatrics* 2005; 115: 1289-98.
23. Tyson JE, Parikh NA, Langer J, Green C, Higgins RD. Intensive care for extreme prematurity- moving beyond gestational age. *N Engl J Med* 2008; 358: 1672-81.
24. Fellman V, Hellström-Westas L, Norman M, Westgren M, Källén K, Lagercrantz H, et al. Express group. One year survive of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. *JAMA* 2009; 301: 2225-33.
25. Miall L, Wallis S. The management of respiratory distress in the moderately preterm newborn infant. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2011. Disponível em < <http://www.mcpeds.com/documents/RespiratoryDistressinthemoderatelypreterminfant.pdf> >. Acessado em: 05 de julho de 2011.
26. Prigenzi, NL, Trindade CEP, Rugolo LMSS, Silveira LVA. Fatores de risco associados á mortalidade de recém-nascidos de muito baixo peso na cidade de Botucatu, São Paulo, no período 1995-2000. *Rev Bras Saúde Matern Infant* 2008; 8: 93-101
27. Grupo Colaborativo Neocosur. Very low birth weight infant outcome in 11 South American NICUs. *J Perinatol* 2002; 22: 2-7.

28. Almeida MF, Guinsburg R, Martinez FE, Procianoy RS, Leone CR, Marba ST, et al. Fatores perinatais associados ao óbito precoce em prematuros nascidos nos centros da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatis. *J Pediatr (Rio J)* 2008; 84: 300-7
29. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010; 126: 443-56.
30. Mehta R, Petrova A. Intrauterine neutrophil activation is associated with pulmonary haemorrhage in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91: F415-18
31. Bhatia R, Davis PG, Doyle LW, Wong C, Morley CL. Identification of pneumothorax in very preterm infants. *J Pediatr* 2011; 159:115-20.e1
32. Ratchada K, Rahman A, Pullenayegum EM, Sant'anna GM. Positive airway pressure levels and pneumothorax: a case-control study in very low birth weight infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24: 912-16
33. Lim WH, Lien R, Chiang MC, Fu RH, Lin JJ, Chu SM, et al. Hyponatremia and grade III/IV intraventricular hemorrhage among extreme low birth weight infants. *J Perinatol* 2011; 31:193-98.
34. Linder N, Haskin O, Levit O, Klinger G, Prince T, Naor N, et al. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case-control study. *Pediatrics* 2003; 111: e590-5.
35. Glass HC, Bonifacio SL, Chau V, Glidden D, Poskitt K, Barkovich AJ, et al. Recurrent postnatal infections are associated with progressive white matter injury in premature infants. *Pediatrics* 2008; 122: 299-305.
36. Margotto, PR. Lesão neurológica isquêmica e hemorrágica do prematuro: patogenia, fatores de risco, diagnóstico e tratamento. *Clínica de Perinatologia* 2002; 2/3: 425-46.
37. Dammann O, Leviton A. Duration of transient hyperechoic images of white matter in very low birth weight infants: a proposed classification. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 2-5.

38. De Vries LS, Regev R, Pennock JM, Wigglesworth JS, Dubowitz LM. Ultrasound and later outcome of infants with periventricular densities. *Early Hum Dev* 1988; 16: 225-33.
39. Jongmans M, Henderson S, de Vries L, Dubowitz L. Duration of periventricular densities in preterm infants and neurological outcome at 6 years of age. *Arch Dis Child* 1993; 69: 9-13.

ANEXOS

Anexo 1 Protocolo de Pesquisa

Ficha de Coleta de Dados dos projetos de Minter

- () Investigação sobre as taxas de sobrevivência e morbidade de recém-nascidos muito prematuros numa maternidade de um hospital de referência da secretaria de saúde do distrito federal: um estudo de coorte prospectivo
- () Alterações do fluxo sanguíneo placentário e hipertensão materna e suas implicações na morbimortalidade neonatal na unidade de neonatologia do hospital regional da asa sul

Número da ficha: _____ Data da coleta: ____/____/____ Pesquisador: _____

Identificação: RN de: _____ Registro: _____

DADOS MATERNNOS

Idade: _____ anos Tabagismo () Sim () Não

Gestações: Gesta: _____ Para _____ Aborto _____ Cesaria _____ Número de filhos vivos: _____

Data da última menstruação: ____/____/____ Consultas pré-natais: _____ consultas

Patologias maternas prévias: () Não () Sim quais?: _____

Hipertensão arterial? () Não () Sim Eco gestacional: Data da realização: ____/____/____

Corioamnionite: () Sim () Não

Alteração da fluxo: () DZ () DR () Normal

Intercorrências pré-natais: () Não () Sim Quais? _____

Bolsa rota: () Não () Sim Nº de Horas: _____ Uso de tocolíticos: () Não () Sim

Uso do corticosteróide: () Não () Sim Qual () Dexametasona () Betametasona

Número de cursos: _____ Data do início do curso: ____/____/____ Idade gestacional: _____

DADOS DO RECÉM-NASCIDO

Data e Hora: ____/____/____ Hora: ____:____

Sexo: () Feminino () Masculino Peso: _____ PC: _____ Estatura: _____

Idade gestacional:_____ ()DUM () Eco precoce () Exame Físico

Classificação (Curva de Margotto): () AIG () PIG Simétrico () PIG Assimétrico ()GIG

Tipo de parto: () Normal () Cesariana Indicação:_____

Apgar : 1' ____ 5' ____ 10' ____ Reanimação: () Não () Sim Fez uso de:

O2 Inalatório: () Não () Sim Uso de balão e máscara: () Não () Sim

Intubação: () Não () Sim Massagem cardíaca: () Não () Sim

Drogas: () Não () Sim, quais? _____

Uso de surfactante em sala de parto: () Não () Sim

Houve repetição da dose (nos RN <1250g)? () Não () Sim, número de doses: _____

Dias de CPAP nasal: _____ Dias em ventilação mecânica: _____

Escape de ar: () Não () Sim

Oxigênio aos 28 dias: () Não () Sim

Oxigênio com 36 semanas: () Não () Sim

Gravidade da Displasia: () Leve () Moderada () Grave

Doença da membrana Hialina:() Sim () Não

Sepse Precoce:() Sim () Não

Hemocultura :() Negativa () Não realizada () Positiva Germe:

Sepse Tardia :() Sim () Não

Hemocultura :() Negativa () Não realizada () Positiva Germe

Enterocolite necrosante: () Não () Sim Grau:____

Retinopatia da prematuridade: () Não () Sim Grau:____

Doença Metabólica Ossea: () Não () Sim Exsanguineotransfusão: () Não () Sim

Canal arterial pérvio: () Não () Sim Tratamento: Ibuprofeno () Não () Sim (Nº de ciclos:____)

() Cirúrgico

Distúrbio hidreletrolítico: () Não () Sim, quais:_____

Hemorragia Pulmonar: () Não () Sim

Dados ecográficos primeiras 48 h:

Hemorragia peri/intraventricular: () Não () Sim Grau :___

Ecoluscência Periventricular:() Sim () Não Infarto hemorrágico: :() Sim () Não

Hidrocéfalo-pós-hemorrágico:() Sim () Não

Leucomalácia Periventricular multicística: :() Sim () Não

Hiperecogenicidade periventricular: :() Sim () Não

PIOR DESCRIÇÃO ECOGRÁFICA:

Hemorragia peri/intraventricular: () Não () Sim Grau :___

Ecoluscência Periventricular:() Sim () Não Infarto hemorrágico: :() Sim () Não

Hidrocéfalo-pós-hemorrágico:() Sim () Não

Leucomalácia Periventricular multicística: :() Sim () Não

Hiperecogenicidade periventricular: :() Sim () Não

() Alta Data:___/___/___ Peso: _____ IGPC:_____

() óbito Data:___/___/___ Causa:_____

Anexo 2 Aprovação do projeto de Comitê de Ética em Pesquisa



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER Nº 297/2009

PROTOCOLO Nº DO PROJETO: 350/09 – Investigação sobre as taxas de sobrevivência e morbidade de recém nascidos muito prematuros numa maternidade de um hospital de referência da SES-DF; em estudo de coorte prospectivo.

Instituição Pesquisada: Secretaria de Saúde do Distrito Federal/SES-DF.

Área Temática Especial: Grupo III (não pertencente à área temática especial), Ciências da Saúde.

Validade do Parecer: 29/10/2011

Tendo como base a Resolução 196/96 CNS/MS, que dispõe sobre as diretrizes e normas regulamentadoras em pesquisa envolvendo seres humanos, assim como as suas resoluções complementares, o Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, após apreciação ética, manifesta-se pela **APROVAÇÃO DO PROJETO**.

Esclarecemos que o pesquisador deverá observar as responsabilidades que lhe são atribuídas na Resolução 196/96 CNS/MS, inciso IX.1 e IX.2, em relação ao desenvolvimento do projeto. **Ressaltamos a necessidade de encaminhar o relatório parcial e final, além de notificações de eventos adversos quando pertinentes.**

Brasília, 29 de outubro de 2009.

Atenciosamente,

Maria Rita Carvalho Garbi Novaes
 Comitê de Ética em Pesquisa/SES-DF
 Coordenadora

Ângela Maria/CEP/SES-DF

Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde – SES
 Comitê de Ética em Pesquisa
 Fone: 325-4955 – Fone/Fax: 326-0119 – e-mail: cep@saude.df.gov.br
 SMHN – Q. 501 – Bloco "A" – Brasília – DF – CEP: 70.710-601

BRASILIA: PATRIMONIO CULTURAL DA HUMANIDADE

Anexo 3 Protocolo de alteração do Comitê de Ética em Pesquisa

AO CEP/SES-DF

CARTA ADMINISTRATIVA

Projeto de pesquisa Nº 350/09

Encaminhamos para conhecimento desse Comitê de Ética em Pesquisa a seguinte alteração do Título: "Investigação sobre as taxas de sobrevida e morbidade de recém-nascidos muito prematuros numa maternidade de um hospital de referência da SES-DF: um estudo de coorte prospectivo" para:

"Perfil de sobrevida e alterações no ultrassom transfontanelar em prematuros menores que 32 semanas."

A alteração tem como objetivo unicamente atender normas de publicação. Informo que não houve nenhuma mudança na proposta inicial da pesquisa, permanecendo os mesmos objetivos iniciais e metodologia.

Aguardando manifestação desse Comitê quanto a apreciação e aprovação.

Brasília, 28 de junho de 2011

Marcia Pimentel de Castro

Pesquisadora: Márcia Pimentel de Castro

Orientadora: Dra Ligia Maria S. S. Rugolo

Co-orientador: Dr Paulo Roberto Margotto.

*Recebida a carta administrativa
em, 28/06/2011*

