



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Glauce Regina Fernandes Giacóia

**Pré-eclâmpsia e risco de alterações no ultrassom de crânio
de recém-nascidos prematuros**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia.

Orientadora: Profa. Adj. Lígia Maria Suppo de Souza Rugolo

Coorientadora: Dra. Saskia Maria W. Fekete

Botucatu

2015

GLAUCE REGINA FERNANDES GIACÓIA

Pré-eclâmpsia e risco de alterações no ultrassom de
crânio em recém-nascidos prematuros

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestre em Ginecologia, Obstetrícia e
Mastologia.

Orientadora: Profa. Adj. Lígia Maria Suppo de Souza Rugolo.

Coorientadora: Dra. Saskia Maria W. Fekete.

Botucatu

2015

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Giacóia, Glauce Regina Fernandes.

Pré-eclâmpsia e risco de alterações no ultrassom de
crânio em recém-nascidos prematuros / Glauce Regina
Fernandes Giacóia. - Botucatu, 2015

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de
Botucatu

Orientador: Ligia Maria Suppo de Souza Rugolo

Capes: 40100006

1. Pré-eclâmpsia. 2. Recém-nascidos - Peso baixo. 3.
Prematuros. 4. Ultrassonografia. 5. Hemorragia cerebral.

Palavras-chave: hemorragia cerebral; leucomalácia
periventricular; pré-eclâmpsia; recém-nascido prematuro;
ultrassonografia.

Que a felicidade não dependa do tempo, nem da paisagem, nem da sorte, nem do dinheiro. Que ela possa vir com toda simplicidade, de dentro para fora, de cada um para todos

Carlos Drummond de Andrade



Dedicatória

Ao meu marido Luciano, pelo incentivo constante, apoio eficiente e amor verdadeiro. Sem ele esse trabalho não seria possível.

Às minhas filhas Ana Clara e Ana Cecília, por cada sorriso ao meu voltar para casa; vocês são a minha melhor parte.

Aos meus amados pais, Nelson e Sonia, obrigada por me fazerem acreditar que sou capaz, mesmo nas horas mais difíceis.



Agradecimientos

Á Deus, pela vida e pela família que constitui.

Á Dra Lígia Maria Suppo de Souza Rugolo, competente e entusiasta, não permitiu que eu desistisse mesmo nas horas de maiores angústias. Obrigada por acreditar em meu trabalho e por fazer de mim uma profissional melhor.

Á Saskia Maria Wiegerink Fekete, minha amiga querida que me ensinou o que sei sobre ultrassom, serei sempre grata.

Aos meus colegas de trabalho, que entenderam com carinho minhas ausências e me apoiaram sempre.

Aos funcionários da Pós-Graduação sempre dispostos a nos ajudar.

Aos funcionários do Departamento de Pediatria Adriana, Fabiano e Paulo pela acolhida e ajuda sempre que precisei.

Á todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho, muito obrigada.



Sumário

Lista de abreviaturas e siglas

Resumo

Abstract

1. Introdução.....	18
2. Objetivo.....	22
3. Método.....	24
4. Resultados.....	31
5. Discussão.....	42
6. Conclusão.....	52
7. Referências Bibliográficas.....	54
8. Anexos.....	61



Lista de Abreviaturas e Siglas

B&M.....	Balão e Máscara
CEAN.....	Corticoesteróide Antenatal
CPAP.....	Pressão Positiva Contínua nas vias Aéreas
DBP.....	Displasia Broncopulmonar
FiO ₂	Fração inspirada de Oxigênio
HC.....	Hospital das Clínicas
HELLP.....	Hemólise, Elevação de Enzimas Hepáticas e Plaquetopenia
HPIV.....	Hemorragia Peri-intra Ventricular
INSURE.....	Intubação, administração de Surfactante e Extubação
LPV.....	Leucomalácia Periventricular
MC.....	Massagem cardíaca
MgSO ₄	Sulfato de Magnésio
NEC.....	Enterocolite Necrosante
PCA.....	Persistência do Canal Arterial
PE.....	Pré-eclâmpsia
PIG.....	Pequeno para a Idade Gestacional
PT-MBP.....	Prematuros de Muito Baixo Peso
RCIU.....	Restrição de Crescimento Intra-uterino
RPM.....	Rotura Prematura de Membranas
SDR.....	Síndrome do Desconforto Respiratório
SNAP II.....	Score for Neonatal Acute Physiology, Version II
USc.....	Ultrassom de Crânio



Resumo

Pré-eclampsia e risco de alterações no ultrassom de crânio em recém-nascidos prematuros.

Introdução: Pré-eclampsia (PE) é a complicação médica mais frequente da gestação e os dados são conflitantes quanto ao prognóstico dos filhos de mães com PE. **Objetivo:** Determinar a prevalência de alterações ao ultrassom de crânio (USc) e os fatores de risco associados, em prematuros de muito baixo peso (PT-MBP) de mães com PE em comparação aos de normotensas. Investigar a influência da restrição do crescimento intrauterino nos achados ultrassonográficos. **Métodos:** Coorte de PT-MBP nascidos no serviço e internados na UTI neonatal do HC da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, de janeiro de 2009 a dezembro de 2013. Excluídos os que não realizaram USc. Foram constituídos 2 grupos de PT-MBP: 1- mães PE e 2- Mães normotensas, que foram comparados quanto às características, gestacionais e neonatais. Desfecho: alterações no USc (hemorragia periintraventricular graus I a IV, e leucomalácia periventricular). Por regressão logística foram avaliados os fatores de risco ou proteção para as alterações no USc. **Resultados:** Foram estudados 381 PTMBP, sendo 151 de mães pré-eclámpicas e 230 de mães normotensas. A prevalência de alterações no USc foi de 39%, sendo menor no grupo PE (30% versus 45%; $p=0,007$). No grupo PE a idade gestacional foi maior, a restrição do crescimento intrauterino foi muito frequente, e a morbidade neonatal menor. Na regressão logística a PE não foi identificada como fator de risco ou proteção para alterações ultrassonográficas. Também o uso de sulfato de magnésio, a corioamnionite e a restrição do crescimento intrauterino não se associaram com os achados ultrassonográficos. A idade gestacional e o parto cesáreo foram fatores de proteção, e a administração de surfactante, uso de inotrópicos e infecção foram fatores de risco. **Conclusão:** A prevalência de alterações ao USc foi elevada nos PT-MBP e embora menos frequente no grupo PE, esta doença, bem como a restrição do crescimento intrauterino não foram fatores de risco para alterações ultrassonográficas. A idade gestacional, o tipo de parto e o uso de surfactante foram as variáveis que influenciaram na ocorrência de alterações ao USc.

Palavras-chave: Pré-eclampsia, Recém-nascido prematuro, Ultrassom, Hemorragia cerebral, Leucomalácia periventricular



Abstract

Pre-eclampsia and risk of cerebral ultrasound abnormalities in preterm infants

Background: Preeclampsia (PE) is the most common medical complication in pregnancy, however data on the morbidity and outcome for preterm infants of preeclamptic mothers are conflicting, and few studies address this issue. **Objective:** To determine the prevalence of cranial ultrasound abnormalities and to identify variables that affect the risk of these abnormalities in very low birthweight infants (VLBW) from preeclamptic and normotensive mothers. To investigate the influence of intrauterine growth restriction on the cerebral ultrasound findings. **Methods:** A cohort of all inborn VLBW infants admitted to NICU at University Hospital-Botucatu School of Medicine-UNESP from January 2009 to December 2013. Infants who was not assessed by cranial ultrasound screening were excluded. Two groups of infants: 1: Preeclamptic mothers (PE) and 2: Normotensive mothers were compared regarding gestational and neonatal data. Primary outcome: cranial ultrasound abnormalities (intraventricular hemorrhage grades I to IV and periventricular leukomalacia). Logist regression analyses were used to identify risk factors for ultrasound abnormalities. **Results:** A total of 381 VLBW infants were studied, 151 born to preeclamptic mothers and 230 from normotensives. The prevalence of abnormal ultrasound findings was 39%, with lower rate in PE group (30% vs 45%; $p=0,007$). In PE group the gestational age was higher, intrauterine growth restriction was very common and neonatal morbidity was lower. PE was not an independent risk or protective factor for cranial ultrasound abnormalities on logistic regression analysis. Antenatal magnesium sulphate therapy, chorioamnionitis and intrauterine growth restriction were not associated with ultrasound findings. Gestational age and cesarean delivery were protective factors, whereas surfactant administration, inotropic use within the first 72 hours of life, and neonatal infection were associated with increased risk of cranial ultrasound abnormalities. **Conclusion:** We found a high rate of cranial ultrasound abnormalities in our very low birthweight infants. Although these findings were less common in infants born to preeclamptic mothers, this disease and intrauterine growth restriction were not risk factors for ultrasound abnormalities. Gestational age, mode of delivery, use of surfactant and inotropes, and neonatal infection were independent predictors of cranial ultrasound findings in our very low birthweight infants.

Key words: Pre-eclampsia; Infant, premature; Ultrasonography; Cerebral hemorrhage; Leukomalacia, periventricular



1. *Introdução*

A Síndrome Hipertensiva é a complicação mais comum na gravidez, com incidência de aproximadamente 10 % e a sua manifestação mais frequente é na forma de pré-eclâmpsia, que se refere à hipertensão e proteinúria diagnosticadas após a 20ª semana de gestação em mulheres previamente normotensas (Rugolo et al, 2011; August & Sibai, 2012).

Um aspecto de grande preocupação obstétrica na pré-eclâmpsia é sua associação com complicações graves como eclâmpsia, descolamento prematuro de placenta, síndrome HELLP, parto prematuro e morte materna ou fetal (Sibai et al, 2005; Duley, 2009; Gasem et al, 2009).

A pré-eclâmpsia (PE) tem fisiopatologia multifatorial, complexa e não perfeitamente conhecida, o que dificulta seu diagnóstico e tratamento (Sibai et al, 2005; Rugolo et al, 2011).

As principais repercussões dessa doença materna no concepto incluem a restrição de crescimento intrauterino, o sofrimento fetal, a prematuridade e aumento na morbidade neonatal. O nascimento prematuro é geralmente indicado pela condição de risco materno ou fetal (Roberts et al, 2005).

Não está estabelecido se o aumento na morbidade neonatal é diretamente relacionado à doença materna ou efeito indireto da mesma devido ao grau de prematuridade dos filhos de mães hipertensas. Do ponto de vista respiratório, alguns autores documentaram maior morbidade em recém-nascidos expostos à pré-eclâmpsia, dentre elas, a síndrome do desconforto respiratório e displasia broncopulmonar. Problemas gastrintestinais são também frequentes, embora não esteja confirmado o aumento no risco de enterocolite necrosante. Alguns achados na evolução neonatal têm sido atribuídos ao efeito direto da doença materna como o risco aumentado de trombocitopenia e neutropenia. (Rugolo et al, 2012)

Em relação ao sistema nervoso central, alguns estudos sugerem que a pré-eclâmpsia possa ter papel protetor na lesão cerebral, com menor risco de hemorragia peri-intraventricular grave e leucomalácia (Ancel et al, 2005). Entretanto outros estudos não confirmam essa hipótese (Zupan et al, 1996; FineSmith et al, 1997; Zupan-Simunek, 2010).

Spinillo e colaboradores documentaram significativa diminuição da ocorrência de lesões cerebrais em prematuros no decorrer de duas décadas, sendo essa redução significativamente mais acentuada nos filhos de mães com pré-eclâmpsia (Spinillo et al, 2007).

As evidências atuais são insuficientes para afirmar que a pré-eclâmpsia seja fator de risco ou proteção para as lesões cerebrais do prematuro, incluindo a hemorragia e a leucomalácia periventricular. Por outro lado, há que se considerar que o sulfato de magnésio usado no tratamento da doença materna pode ser um fator que influencia no prognóstico do conceito, exercendo efeito neuroprotetor (ACOG, 2013).

Atualmente o foco de atenção dos pesquisadores e clínicos da área neonatal está voltado para o prognóstico dos recém-nascidos no longo prazo, e nesse sentido, a detecção precoce de alterações neurológicas assume grande importância, pois além de prever possíveis sequelas futuras, pode orientar quanto à necessidade de intervenção precoce visando a melhoria na qualidade de vida dessas crianças (Rugolo, 2005).

A introdução de métodos de imagem como a ultrassonografia, tomografia computadorizada e, mais recentemente, a ressonância magnética, foi fundamental para a melhoria no diagnóstico das alterações cerebrais que podem comprometer o prognóstico dos recém-nascidos (Blankenberg et al, 2000; Vaucher & Petrorius, 2007).

Dentre os métodos de diagnóstico por imagem, merece destaque a ultrassonografia de crânio, descrita inicialmente por Pape (Pape et al, 1979). A ultrassonografia é realizada com aparelhos dinâmicos e a imagem é obtida em tempo real, com apresentação setorial. O exame é de baixo custo, não usa radiação ionizante, não é necessária sedação para sua realização, pode ser feito a beira do leito e repetido inúmeras vezes. Por esses motivos e por ser um método que apresenta boa acurácia no diagnóstico, possibilitando prever o prognóstico neurológico, seu uso está amplamente difundido e atualmente o ultrassom de crânio faz parte da rotina de vigilância dos prematuros de muito baixo peso e dos recém-nascidos de alto risco internados em unidades neonatais, inclusive em nosso serviço (Benson et al, 2002; O'Shea et al, 2005).

A despeito da frequência da pré-eclâmpsia e de suas possíveis repercussões fetais e neonatais, há poucos estudos sobre o papel dessa doença no prognóstico em curto e longo prazo de bebês prematuros, com resultados controversos (Rugolo et al. 2012).

Justificativa da Pesquisa:

A escassez de dados na literatura e os resultados inconclusivos em relação aos efeitos da pré-eclâmpsia no sistema nervoso central do concepto motivaram a realização dessa pesquisa, visando responder a seguinte questão:

A pré-eclâmpsia diminui a ocorrência de alterações na ultrassonografia de crânio em recém-nascidos prematuros?

2. Objetivo

Esse estudo teve como objetivo primário investigar a prevalência de alterações na ultrassonografia de crânio e os fatores de risco associados, em recém-nascidos prematuros de muito baixo peso (PT-MBP), filhos de mães com pré-eclâmpsia (PE) em comparação aos de mães normotensas.

O objetivo secundário foi analisar a influência da restrição do crescimento intrauterino na ocorrência de alterações ultrassonográficas cerebrais dos PT-MBP.

3. Método

a- Delineamento do estudo:

Coorte de recém-nascidos prematuros de muito baixo peso, nascidos vivos na Maternidade do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP e internados na Unidade Neonatal, no período de janeiro de 2009 a dezembro de 2013.

Neste serviço os dados de todos recém-nascidos vivos de muito baixo peso são coletados de forma prospectiva e sistematizada, constituindo um banco de dados de recém-nascidos de muito baixo peso. Esses dados são incorporados aos de outros 19 centros, de diversas regiões do Brasil, formando a Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais. Para o presente estudo, as informações foram obtidas a partir do banco de dados do serviço.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição. Por se tratar de análise de um banco de dados, não foi obtido o consentimento livre e esclarecido dos pais ou responsáveis.

b- Critérios de inclusão e exclusão:

Todos os prematuros de muito baixo peso (<1500g) nascidos vivos no serviço foram considerados elegíveis para o estudo. Não foram incluídos os óbitos de sala de parto e os prematuros cujas mães apresentaram hipertensão arterial crônica isolada. Os recém-nascidos que não realizaram ultrassom de crânio durante a internação foram excluídos e considerados como perda da coorte.

c- Variáveis de estudo:

Foram analisadas como variáveis independentes os dados clínicos maternos, gestacionais e neonatais incluindo aspectos demográficos, da evolução clínica e da assistência médica ministrada durante a internação. As variáveis foram definidas conforme os critérios utilizados na Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais.

- Dados maternos e obstétricos:

- Síndrome hipertensiva da gravidez, definida conforme os critérios propostos pelo NHBPEP 2000, sendo caracterizada como pré-eclâmpsia a manifestação de hipertensão (PA > 140/90 em 2 aferições com intervalo $\geq$ 4 horas) após a 20^a semana de gestação, associada à presença de proteinúria ($\geq$ 300mg em urina de 24 horas), em mulher previamente normotensa; e como hipertensão crônica a manifestação da hipertensão antes da gestação ou nas primeiras 20 semanas (NHBPEP, 2000).
- Diabetes melito: considerado tanto o diabetes gestacional como o prévio à gestação.
- Tipo de gravidez (única ou múltipla)
- Realização de pré- natal (considerando afirmativo se realização de mais que duas consultas)
- Idade gestacional (obtida pela melhor estimativa obstétrica, seja a ultrassonografia precoce com menos de 20 semanas de gestação ou a data precisa da última menstruação)
- Uso de corticóide antenatal (considerado presente se administrado $\geq$ 1 dose nas 24 horas que antecederam o parto)
- Tempo de rotura de membrana amniótica (em horas): sendo valorizado o tempo maior que 12 horas
- Hemorragia genital periparto
- Corioamnionite clínica: caracterizada pela presença de febre materna associada a pelo menos um dos seguintes sinais: útero doloroso, taquicardia materna e/ou fetal e fisometria.
- Tipo de parto (cesariana ou vaginal).

- Dados do recém-nascido

- Sexo
-

- Medidas antropométricas ao nascimento: Peso, comprimento e perímetro cefálico. A partir desses dados foi calculada a adequação do peso para a idade gestacional, conforme critério de Alexander, sendo considerado adequado para a idade gestacional se peso entre os percentis 10-90; pequeno se menor que percentil 10 e grande para a idade gestacional quando peso acima do percentil 90 (Alexander et al, 1996).
- Razão de crescimento fetal: Definida pela razão entre o peso de nascimento e o peso médio esperado para a idade gestacional (Kramer et al, 1989). Essa razão foi utilizada para estimar a presença e a gravidade da restrição do crescimento intrauterino (RCIU). Os recém-nascidos foram classificados conforme os seguintes pontos de corte: $\geq 0,9$ = Sem RCIU; 0,80-0,89= Restrição leve; 0,75-0,80= moderada; $< 0,75$ = grave (Grandi et al, 2005).
- Índice de Apgar no primeiro e quinto minutos de vida (Apgar, 1953).
- Necessidade de reanimação em sala de parto: considerada presente quando do uso de ventilação com pressão positiva isolada ou associada a outras manobras.
- Uso de CPAP nasal em sala de parto.

- Dados da evolução neonatal

- Temperatura do recém-nascido na admissão.
- Escore de gravidade nas primeiras 24 horas pelo escore de SNAPPE (Richardson et al, 1993)
- Morbidade Neonatal:
 - Distúrbios respiratórios:

SDR e uso de surfactante (tempo de administração e número de doses)

Outros distúrbios: Apnéia, Síndrome de escape de ar, Hemorragia pulmonar
 - Distúrbios hemodinâmicos: caracterizados pelo uso de drogas vasoativas nas primeiras 72 horas de vida.

- Persistência de canal arterial: valorizado o diagnóstico clínico ou por ecocardiograma e a necessidade de tratamento.
 - Infecção: considerada presente em função de manifestações clínicas e laboratoriais sugestivas associadas ao uso de antibióticos por tempo superior a 5 dias. Na presença de infecção foi investigada a ocorrência de sepse..
 - Sepse: caracterizada por manifestações sistêmicas associadas à hemocultura positiva (sepse confirmada) ou negativa (sepse clínica). Foi estratificada em: precoce quando manifesta < 72 horas e tardia após esse período.
 - Convulsão.
- Uso de ventilação mecânica (em dias)
 - Alta ou Óbito

d- Desfechos de interesse:

Presença ou não de alterações no ultrassom de crânio.

Foram valorizadas as seguintes alterações:

- Hemorragia Peri Intra Ventricular (HPIV): definida como presença de sangue periventricular ou intraventricular vistos ao ultrassom. A hemorragia ventricular foi classificada em quatro graus: I- hemorragia confinada à matriz germinativa, também chamada subependimária; II- hemorragia subependimária acompanhada de hemorragia intraventricular (HIV) sem dilatação ventricular; III- hemorragia subependimária com HIV acompanhada de dilatação ventricular; IV- hemorragia subependimária acompanhada por infarto hemorrágico parenquimatoso (Papile et al, 1978).
- Leucomalácia Periventricular (LPV): considerada desde alterações de ecogenicidade no parênquima cerebral até a presença de cistos em região periventricular, conforme classificação de De Vries et al (1992).

A amostra foi estratificada em 2 grupos de acordo com a condição pressórica materna: Pré-eclâmpsia (PE) versus Normotensa.

e- Realização do exame ultrassonográfico no Serviço

O ultrassom de crânio é realizado rotineiramente em todos os recém-nascidos de muito baixo peso na primeira semana de vida e preferencialmente nas primeiras 72 horas, sempre que possível. A repetição do exame depende dos achados ultrassonográficos e da evolução clínica do recém-nascido, sendo previsto no mínimo dois exames por paciente, no primeiro mês de vida.

No período de estudo foi utilizado o aparelho portátil MicroMaxx, da marca Sonosite, com transdutor de 5-8 mHz.

Os exames foram realizados de forma “cega” por dois examinadores experientes responsáveis pelo setor de ultrassonografia da Unidade Neonatal, ou seja, os médicos que realizaram e interpretaram os exames não sabiam a que grupo o recém-nascido pertencia.

Nesse estudo foram consideradas as piores alterações identificadas no período neonatal.

f- Análise estatística

Foi realizada inicialmente a análise descritiva dos dados por meio de tabelas de frequência, sendo as variáveis numéricas apresentadas com o cálculo das médias e desvios padrão ou medianas e percentis e as variáveis categóricas expressas pelo número e frequência dos eventos.

Na comparação entre os grupos foi utilizado o teste t de Student ou Mann-Whitney para as variáveis contínuas, bem como o Qui-Quadrado ou o Teste exato de Fisher para as variáveis categóricas. Em todas as análises o nível de significância foi de 5 %.

Após a análise univariada foi efetuada análise multivariada com regressão logística para identificar os fatores de risco associados às alterações ultrassonográficas, sendo elaborados modelos de regressão para a amostra toda, para o grupo pré-eclâmpsia e para o grupo de mães normotensas. Nesses modelos foram incluídas todas as variáveis com significância estatística na análise univariada, e algumas variáveis clinicamente relevantes.

A análise estatística foi realizada com o Programa SAS for Windows v. 9.3.

4. Resultados

No período de janeiro de 2009 a dezembro de 2013 nasceram na Maternidade do HC 443 prematuros de muito baixo peso (PT-MBP) considerados elegíveis para o estudo. Destes, não foram incluídos 11 prematuros cujas mães apresentaram hipertensão arterial crônica isolada, e 33 que faleceram na sala de parto. Dentre os óbitos de sala de parto, 4 casos ocorreram no grupo pré-eclâmpsia, sendo 3 deles com malformações congênitas múltiplas; entre a mães normotensas ocorreram 29 óbitos em sala de parto, sendo 19 malformados.

Foram incluídos 399 PT-MBP internados na Unidade Neonatal, porém 18 prematuros foram excluídos por não terem realizado ultrassom de crânio (USc), o que corresponde a 4% de perda da coorte. Essa perda foi equilibrada com 10 exclusões no grupo de mães normotensas e 8 no grupo pré-eclâmpsia. Assim a amostra estudada foi constituída por 381 PT-MBP, sendo 151 filhos de mães com pré-eclâmpsia e 230 filhos de mães normotensas.

Dentre os 381 PT-MBP estudados 149 tiveram alguma alteração no USc, o que correspondeu à prevalência de 39%. Hemorragia peri-intraventricular leve foi a alteração mais prevalente e dentre os casos de leucomalácia 2% foram associados à HPIV. A distribuição dos achados ultrassonográficos encontra-se na Figura 1.

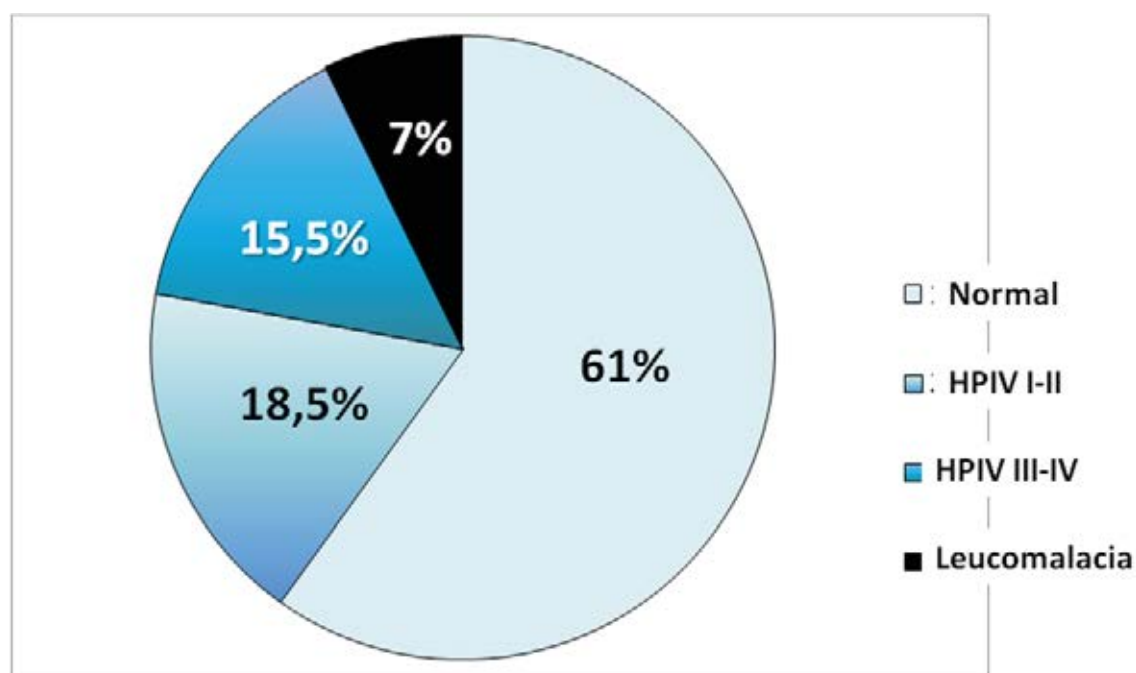


Figura 1. Distribuição dos achados no ultrassom de crânio

A prevalência de PE foi elevada nessa casuística, acometendo 40% das gestantes.

Os dados maternos e gestacionais estão apresentados na tabela 1, onde se verifica que a utilização do corticóide antenatal e o parto cesáreo foram significativamente mais frequentes no grupo PE. Por outro lado, gestação múltipla e rotura prematura de membranas > 12 horas foram mais frequentes no grupo de mães normotensas. Sulfato de magnésio foi utilizado somente nas gestantes pré-eclámpsicas e corioamnionite ocorreu exclusivamente no grupo de normotensas (Tabela 1).

Tabela 1. Características maternas e gestacionais nos grupos: mães com Pré-eclâmpsia e mães normotensas

Variáveis n(%)	Pré-eclâmpsia n=151	Normotensas n=230	Valor de p	OR (IC 95%)
Pré- natal	148 (98)	215 (93)	0,073	3,44 (0,97- 12,09)
Diabetes	4 (2,6)	9 (4)	0,707	0,66 (0,20-2,21)
RPM >12h	3 (2)	59(26)	< 0,001	0,058 (0,01-0,19)
Corioamnionite	0 (0)	31 (21)	<0,001	---
Sulfato de magnésio	54 (36)	0 (0)	<0,001	---
CEAN	135 (89)	183 (80)	0,017	2,16 (1,17-3,98)
Hemorragia periparto	6 (4)	13 (6)	0,620	0,69 (0,25-1,85)
Gestação múltipla	10 (7)	55 (24)	<0,001	0,22 (0,11-0,45)
Parto cesáreo	144 (95)	102 (44)	<0,001	25,81(11,57-56,57)

RPM= Rotura prematura de membranas CEAN= corticoesteróide ante-natal

Dentre as características ao nascimento, os PTMBP de mães com PE tiveram em média uma semana a mais de idade gestacional e suas medidas antropométricas não diferiram em relação ao grupo de mães normotensas. Consequentemente a chance de ser PIG e de ter restrição do crescimento intrauterino foi significativamente maior no grupo PE (Tabela 2).

Tabela 2. Características ao nascimento dos prematuros de muito baixo peso, de mães com Pré-eclâmpsia e normotensas

Variáveis		Pré-eclâmpsia n=151	Normotensas n=230	Valor de p	OR (IC 95%)
Idade gestacional (sem) x ± DP		29,6 ± 2,8	28,5 ± 2,8	<0,001	
Peso nascimento (g) x ± DP		1055 ± 300	1085 ± 270	0,285	
Comprimento (cm) x ± DP		36 ± 3	36 ± 3	0,505	
Perímetro cefálico (cm) x ± DP		26 ± 2	25 ± 2	0,056	
SNAPPE md (Q1-Q3)		20 (10-37)	20 (8-41)	0,590	
IG < 29 sem	n(%)	63 (42)	124 (54)	0,026	0,61(0,40-0,92)
IG: 29- 33 sem	n(%)	80 (53)	97 (46)	0,244	
IG ≥ 34 sem	n(%)	8 (5)	9 (4)	0,699	
Peso nasc. <1000g	n(%)	65 (43)	81 (35)	0,153	
Sexo masculino	n(%)	61 (40)	114 (50)	0,099	0,69(0,45-1,04)
PIG	n(%)	70 (46)	46 (20)	<0,001	3,45(2,19-5,44)
RCIU moderada	n(%)	20 (13)	14 (6)	0,027	2,35(1,15-4,82)
RCIU grave	n(%)	99 (66)	64 (28)	<0,001	4,93(3,17-7,68)
Sem RCIU	n(%)	17 (11)	116 (50)	<0,001	0,12(0,07-0,22)
Apgar ≤ 3 1º min	n(%)	46 (30,5)	72 (31)	0,952	0,96(0,61-1,50)
Apgar ≥ 7 1º min	n(%)	41 (27)	42 (18)	0,054	1,66(1,02-2,72)
Apgar ≤ 6 5º min	n(%)	25(16,5)	66(29)	0,009	0,49(0,29-0,82)
Reanimação com B&M	n(%)	114 (76)	187 (81)	0,264	0,72(0,44-1,20)
Intubação traqueal	n(%)	43 (38)	81 (35)	0,207	0,73(0,46-1,14)
MC / Medicamentos	n(%)	5(5,5)	9 (4)	0,978	0,84(0,27-2,55)
CPAP na sala de parto	n(%)	49 (40)	56 (30)	0,098	1,54(0,95-2,49)

PIG= Pequeno para idade gestacional

B&M= Balão e máscara

MC= Massagem cardíaca

RCIU= Restrição do Crescimento Intrauterino

Ao analisar a evolução neonatal dos recém-nascidos verificou-se que os PTMBP de mães com PE tiveram menor morbidade respiratória, hemodinâmica, infecciosa e neurológica, destacando-se que ser filho de mãe com PE diminuiu em mais que 50% a chance do prematuro apresentar convulsões. A mortalidade intra-hospitalar não foi elevada e não diferiu entre os grupos (Tabela 3).

Tabela 3. Evolução neonatal e morbidade dos prematuros de muito baixo peso, de mães com Pré-eclâmpsia e normotensas

Variáveis		Pré-eclâmpsia n=151	Normotensas n=230	Valor de p	OR (IC 95%)
T° na admissão	x ± DP	35,7 ± 0,9	35,8 ± 1,0	0,145	
SNAPPE	md (Q1-Q3)	20 (10-37)	20 (8-41)	0,590	
Hipotermia à admissão	n(%)	45 (37)	64 (35)	0,785	1,10(0,68-1,77)
SDR	n(%)	100 (66)	164 (71)	0,348	0,78(0,50-1,22)
Apnéia	n(%)	55 (36)	136 (59)	<0,001	0,39(0,25-0,60)
Escape de ar	n(%)	9 (6)	13 (5,5)	0,922	1,05(0,44-2,54)
DBP (O ₂ 36s)	n(%)	30 (20)	49 (21)	0,834	0,91(0,55-1,52)
PCA	n(%)	74 (25)	139 (60)	<0,001	0,21(0,14-0,31)
Infecção	n(%)	95 (63)	175 (76)	0,008	0,53(0,34-0,83)
Sepse precoce	n(%)	5 (3)	36 (15)	<0,001	0,19(0,07-0,50)
Sepse tardia	n(%)	59(39)	91(40)	0,991	0,98(0,64-1,49)
Enterocolite necrosante	n(%)	14 (9)	21 (9)	0,893	1,01(0,50-2,06)
Convulsão	n(%)	23 (15)	64 (28)	0,006	0,46(0,27-0,79)
Óbito	n(%)	28 (18,5)	46 (20)	0,826	0,91(0,54-1,53)

SDR= Síndrome Desconforto Respiratório DBP= Displasia Broncopulmonar PCA= Persistência Canal Arterial

Quanto aos procedimentos assistenciais, a ventilação mecânica, o uso de surfactante e a transfusão sanguínea foram os mais frequentes. O surfactante foi administrado precocemente, sendo 61% na primeira hora de vida e na maioria dos casos foi utilizada apenas uma dose (65%). No grupo PE, coerente com a melhor evolução neonatal houve menor necessidade de procedimentos assistenciais que potencialmente são fatores de risco para alterações ultrassonográficas, incluindo a transfusão sanguínea, o uso de drogas vasoativas nas primeiras 72 horas de vida e uso de medicação para tratamento de PCA com repercussão hemodinâmica (Tabela 4).

Tabela 4. Procedimentos assistenciais nos prematuros de muito baixo peso, de mães com Pré-eclâmpsia e normotensas

Variáveis n(%)	Pré- eclâmpsia n=151	Normotensas n=230	Valor de p	OR (IC 95%)
Ventilação mecânica	100 (66)	168 (73)	0,190	0,72(0,46-1,13)
Só CPAP nasal	45 (30)	52 (23)	0,145	1,45(0,91-2,31)
Uso de surfactante	85 (56)	145 (63)	0,226	0,75(0,50-1,14)
Tratamento clínico PCA	60 (22)	108 (47)	<0,001	0,32(0,21-0,47)
Cirurgia de PCA	10 (7)	20 (9)	0,589	0,74(0,33-1,63)
Cirurgia de NEC	4 (5,5)	10 (4)	0,559	0,59(0,18-1,94)
Transfusão sanguínea	73 (48)	154 (68)	<0,001	0,44(0,29-0,67)
Drogas vasoativas < 72h	28(23)	58(56)	<0,001	0,23(0,14-0,38)
PCA= Persistência do Canal Arterial		NEC= Enterocolite Necrosante		

Os principais resultados desse estudo encontram-se na Tabela 5, que mostra a frequência de alterações ultrassonográficas e o perfil das mesmas nos prematuros de mães com PE versus aqueles de mães normotensas. Destaca-se nessa tabela que a chance de ter ultrassom de crânio normal foi 1,85 vezes maior nos PTMBP de mães com PE e também neste grupo a ocorrência de hemorragia peri-intraventricular grave (graus III e IV) foi significativamente menor (OR= 0,45) (Tabela 5).

Tabela 5. Achados ao ultrassom de crânio nos prematuros de muito baixo peso, de mães com Pré-eclâmpsia e normotensas

Variáveis n(%)	Pré-eclâmpsia n=151	Normotensas n=230	Valor de p	OR (IC 95%)
Ultrassom normal	105 (70)	127 (55)	0,007	1,85 (1,2-2,85)
HPIV graus I-II	24 (16)	47 (20)	0,328	0,73 (0,42-1,26)
HPIV graus III-IV	15 (10)	45 (20)	0,017	0,45 (0,24-0,84)
LPV	11(7)	17 (7,5)	0,872	0,98 (0,44-2,16)

HPIV= Hemorragia Peri- Intra Ventricular LPV= Leucomalácia Periventricular

Os resultados ultrassonográficos avaliados em função do padrão de crescimento fetal estão apresentados nas tabelas 6 e 7.

Verifica-se na tabela 6 que no grupo PE não houve influência da restrição do crescimento fetal, nem da adequação do peso ao nascer nos achados ultrassonográficos (Tabela 6).

Tabela 6. Distribuição dos achados ultrassonográficos conforme o crescimento fetal nos prematuros de mães com Pré-eclâmpsia

USc		Normal	HPIV I-II	HPIV III-IV	LPV
Variável		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
PIG	Sim (n=70)	53 (76)	10 (14)	4 (6)	4 (6)
	Não (n=81)	52 (64)	14 (17)	11 (13)	7 (8)
	<i>p valor</i>	0,167	0,708	0,181	0,707
RCIU leve	Sim (n=134)	93 (69)	21 (16)	14 (10)	10 (7)
	Não (n=17)	12 (71)	3 (17)	1 (6)	1 (6)
	<i>p valor</i>	0,857	0,877	0,871	0,796
RCIU moderada	Sim (n=119)	84 (71)	19 (10)	11 (9)	8 (7)
	Não (n=32)	21 (66)	5 (15)	4 (12)	3 (9)
	<i>p valor</i>	0,745	0,822	0,831	0,897
RCIU grave	Sim (n=99)	70 (71)	17 (17)	7 (7)	8 (8)
	Não (n=52)	35 (67)	7 (13)	8 (15)	3 (6)
	<i>p valor</i>	0,806	0,720	0,181	0,849

PIG= Pequeno para Idade gestacional RCIU= Restrição do crescimento intrauterino
HPIV= Hemorragia Peri- Intra Ventricular LPV= Leucomalácia Periventricular

No grupo de mães normotensas resultados normais do USc foram significativamente mais frequentes nos PIG e nos prematuros com restrição do crescimento intrauterino, independente do grau de restrição. Ainda nessa tabela observa-se que a restrição do crescimento fetal associou-se com menor ocorrência de hemorragia peri-intraventricular, em especial nas formas graves (Tabela 7).

Tabela 7. Distribuição dos achados ultrassonográficos conforme o crescimento fetal nos prematuros de mães normotensas.

USc		Normal	HPIV I-II	HPIV III-IV	LPV
Variável		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
PIG	Sim (n=46)	37 (80)	1 (2)	5 (11)	3 (6)
	Não (n=184)	90 (49)	46 (25)	40 (22)	14 (8)
	<i>p valor</i>	<i><0,001</i>	<i>0,001</i>	<i>0,146</i>	<i>0,950</i>
RCIU leve	Sim (n=114)	81 (71)	17 (15)	12 (10)	5 (4)
	Não (n=116)	46 (40)	30 (26)	33 (28)	12 (10)
	<i>p valor</i>	<i><0,001</i>	<i>0,058</i>	<i>0,001</i>	<i>0,140</i>
RCIU moderada	Sim (n=78)	59 (76)	8 (10)	7 (9)	4 (5)
	Não (n=152)	68 (45)	39 (26)	38 (25)	13 (8)
	<i>p valor</i>	<i><0,001</i>	<i>0,010</i>	<i>0,006</i>	<i>0,501</i>
RCIU grave	Sim (n=64)	49 (77)	5 (8)	6 (9)	4 (6)
	Não (n=166)	78 (47)	42 (25)	39 (23)	13 (8)
	<i>p valor</i>	<i><0,001</i>	<i>0,006</i>	<i>0,026</i>	<i>0,897</i>

PIG= Pequeno para Idade Gestacional
HPIV= Hemorragia Peri- Intra Ventricular

RCIU= Restrição do crescimento intrauterino
LPV= Leucomalácia Periventricular

A tabela 8 apresenta os achados ultrassonográficos em função da presença de variáveis exclusivas de cada grupo, a saber: uso de sulfato de magnésio no grupo PE e corioamnionite clínica no grupo de mães normotensas (Tabela 8).

Tabela 8. Achados ultrassonográficos conforme o uso de sulfato de magnésio na pré-eclâmpsia e presença de corioamnionite nas mães normotensas.

USc		Normal	HPIV I-II	HPIV III-IV	LPV
Variável		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
PE + MgSO ₄	Sim (n=54)	37 (68)	10 (18)	5 (9)	4 (7)
	Não (n=97)	68 (70)	14 (14)	10 (10)	7 (7)
	<i>p valor</i>	0,985	0,670	0,939	0,777
Normotensa + Corioamnionite	Sim (n=31)	14 (45)	7 (22)	9 (29)	3 (10)
	Não (n=199)	113 (57)	40 (20)	36 (18)	14 (7)
	<i>p valor</i>	0,309	0,937	0,236	0,878

PE= Pré-eclâmpsia MgSO₄= Sulfato de magnésio
HPIV= Hemorragia Peri- Intra Ventricular LPV= Leucomalácia Periventricular

Dada a variedade de fatores associados ao grupo PE, os quais podem estar envolvidos no risco de alterações ultrassonográficas dos prematuros, todas as variáveis com significância estatística na análise univariada foram submetidas à análise multivariada e incluídas em modelos de regressão logística. Também foram incluídas na regressão logística algumas variáveis de relevância clínica que não alcançaram significância estatística, tais como: reanimação em sala de parto, hipotermia na admissão, ventilação mecânica e uso de surfactante.

No modelo final de regressão logística a PE não foi identificada como fator de risco ou proteção para as alterações ultrassonográficas, mesmo com controle da idade gestacional. A idade gestacional foi então mantida no modelo e mostrou ser importante fator de proteção, bem como o parto cesáreo; enquanto que a administração de surfactante foi fator de risco (Tabela 9).

A Tabela 9 mostra também os resultados da análise multivariada em cada grupo individualmente, para verificar se o uso de sulfato de magnésio na pré-eclâmpsia e a presença de corioamnionite no grupo de normotensas foram fatores independentes para lesões ao ultrassom de crânio. A regressão logística mostrou que no grupo PE o uso de sulfato de magnésio não foi fator de proteção; os fatores independentes foram: idade gestacional (fator de proteção) e uso de drogas vasoativas nas primeiras 72 horas (fator de risco). No grupo das normotensas a corioamnionite não foi identificada como fator de risco, mas sim a infecção neonatal e o uso de drogas vasoativas nas primeiras 72 horas, enquanto que a idade gestacional foi fator de proteção (Tabela 9).

Tabela 9. Fatores de risco para alterações no ultrassom de crânio identificados pela análise de regressão logística

Variáveis	OR	IC 95%
Idade gestacional (semanas)	0,49	0,29 – 0,83
Parto cesáreo	0,78	0,70 – 0,87
Uso de surfactante	2,96	1,66 – 5,25
Grupo PE		
Idade gestacional (semanas)	0,71	0,58 – 0,88
Drogas vasoativas < 72h vida	2,98	1,04 – 8,25
Grupo de Normotensas		
Idade gestacional (semanas)	0,74	0,64 – 0,84
Drogas vasoativas < 72h vida	2,49	1,17 – 5,32
Infecção neonatal	3,69	1,39 – 9,81

5. Discussão

Os principais achados desse estudo foram a menor frequência das alterações ao ultrassom de crânio nos PT-MBP de mães com pré-eclâmpsia, em especial as formas graves de hemorragia peri-intraventricular (HPIV), embora a pré-eclâmpsia não tenha sido fator independente de risco e seu tratamento com sulfato de magnésio não foi fator de proteção para a ocorrência de alterações ultrassonográficas.

A incidência de lesões ao USc é bastante variável na literatura em função da casuística investigada, sendo documentada nítida tendência temporal de redução na prevalência de lesões cerebrais em prematuros, especialmente nos filhos de mães com PE (Spnillo et al, 2007), bem como diminuição da HPIV em prematuros de muito baixo peso (Marba et al, 2011).

Dentre as alterações no ultrassom de crânio a HPIV é a mais frequente, sendo nitidamente relacionada ao grau de prematuridade e acometendo cerca de um terço dos prematuros extremos (Stoll et al, 2010). A patogênese da HPIV é multifatorial, envolvendo a fragilidade dos vasos da matriz germinativa e a flutuação do fluxo sanguíneo cerebral (Ballabh, 2014).

A frequência de lesões cerebrais no presente estudo (39%) foi similar à da Rede Americana de Pesquisas Neonatais (NICHD) que em 8515 prematuros extremos e de muito baixo peso identificou 16% de HPIV leve, 16% grave e 7% de leucomalácia (Stoll et al, 2010). Ainda, dados semelhantes aos nossos foram recentemente relatados em uma amostra de 230 prematuros menores que 34 semanas, nos quais a prevalência de HPIV foi de 32%, com 15% de graus I-II e 17% de graus III-IV (Pekcevik et al, 2014).

Aspecto de preocupação foi o fato de 15,5% dos nossos PT-MBP apresentarem HPIV grave, o que classicamente está associado a mau prognóstico de neurodesenvolvimento. Sarkar e colaboradores avaliaram 562 PT-MBP e documentaram 10,5% de HPIV grave (graus III e IV), ao compararem os prematuros com HPIV observaram que os que tiveram HPIV grau IV foram menores e mais imaturos, sendo a idade gestacional (OR=0,6; IC95%:0,5-0,9) e o uso de sulfato de magnésio (OR=0,3; IC95%: 0,07-0,9) os fatores independentes de risco para hemorragia grave (Sarkar et al, 2009).

A leucomalácia periventricular (LPV) é outra lesão cerebral do prematuro cujo prognóstico é ruim, sendo que em 60 a 100% dos casos os pacientes desenvolvem paralisia cerebral (Ancel et al, 2005; Silveira & Procianoy, 2008; Bauer et al, 2009). A patogênese da lesão é complexa e multifatorial, envolvendo a liberação de citocinas (Bauer et al, 2009). A incidência de lesão de substância branca é muito variada na literatura, sendo descritas cifras de 5 a 21%, com valores inversamente proporcionais à idade gestacional (Larroque et al, 2003).

Em nosso estudo a LPV foi diagnosticada em 7% dos PT-MBP (sendo 2% associados à HPIV grave), dado este que se assemelha ao encontrado por Stoll e colaboradores na Rede Americana de Pesquisas Neonatais que também mostrou a prevalência de LPV em 7 % dos RN prematuros extremos e de muito baixo peso (Stoll et al, 2010).

A associação da LPV com HPIV grave é descrita, sendo documentado que presença de HPIV III e IV aumenta o risco de LPV cística, mesmo após o controle dos fatores de confusão. Alguns autores sugerem que a HPIV grave possa ser causa de LPV cística (Larroque et al, 2003; Kusters et al, 2009).

Em uma coorte de 753 prematuros entre 24 e 32 semanas de idade gestacional, a incidência de leucomalácia periventricular foi de 9,2% com maior incidência no sub-grupo menor que 28 semanas (16%). Eventos inflamatórios como infecção e rotura prematura de membranas aumentaram o risco de ocorrência (22%) enquanto que nos recém-nascidos expostos ao sofrimento fetal crônico, incluindo os filhos de mães com pré-eclâmpsia e aqueles com restrição de crescimento intra-uterino grave o risco de leucomalácia foi inferior a 2% (Zupan et al, 1996).

O estudo multicêntrico, EPIPAGE, com 1902 prematuros comparou o risco de lesão cerebral em recém-nascidos de mães com hipertensão gestacional, trabalho de parto prematuro, rotura prematura de membranas e nos pequenos para idade gestacional. O risco de LPV foi menor nos pequenos para idade gestacional nascidos de mães com hipertensão e hemorragia ante-parto em comparação aos que nasceram devido a rotura prematura de membranas e trabalho de parto prematuro idiopático, que foram mais imaturos e tiveram maior incidência de infecção, fato esse que pode justificar os achados (Ancel et al, 2005).

O papel da pré-eclâmpsia na lesão cerebral neonatal é controverso e pouco estudado. Estudos animais têm demonstrado que a exposição a hipoxia crônica pode induzir a mecanismos adaptativos que protegem contra lesões hipóxico-isquêmicas subseqüentes (Miller et al, 2001). Entretanto embora a hipoxia crônica possa conferir proteção cerebral, existe pouca evidência que suporte a hipótese que filhos de mães com pré-eclâmpsia possam ter neuroproteção, e em estudo caso-controle com prematuros de mães pré-eclâmplicas não foi detectada diferença significativa na ocorrência de hemorragia peri-intraventricular (Cetinkaya et al, 2010).

Numa coorte de 233 prematuros de mães com pré-eclâmpsia, não houve diferença na incidência de HPIV graus III e IV, mesmo considerando a restrição de crescimento intra-útero e a exposição antenatal ao corticóide (Friedman et al, 1995). Outro estudo comparou prematuros de muito baixo peso de mães com pré-eclâmpsia e normotensas e pela análise multivariada não mostrou associação da pré-eclâmpsia com HPIV (OR=0,5; 95% CI 0,1-1,9) e nem com a mortalidade (OR=0,6; 95% CI 0,2-1,9) (Paul et al, 1998).

No presente estudo os prematuros de mães com PE tiveram menos alterações ao ultrassom de crânio e não houve diferença nos achados ultrassonográficos em função da adequação ou da restrição do crescimento fetal.

Ao se avaliar as repercussões da pré-eclâmpsia no concepto há que se considerar o possível efeito do tratamento dessa doença, especificamente o uso de sulfato de magnésio. Neste estudo, o sulfato de magnésio foi usado em um terço das gestantes para controle pressórico materno e tanto na análise univariada como na regressão logística não teve efeito protetor para as lesões ao USc.

Estudo multicêntrico caso-controle com 492 prematuros menores que 1750g investigou o efeito do sulfato de magnésio no desenvolvimento da leucomalácia periventricular cística, e mostrou que os prematuros expostos ao uso ante-natal de sulfato de magnésio desenvolveram menos frequentemente LPV comparados com o grupo controle (11% x 39%; OR=0,19, IC95%: 0,03-0,98). A pré-eclâmpsia não influenciou no risco de leucomalácia (OR = 0.29; IC 95%: 0.03-2.65) (FineSmith et al, 1997).

Estudos recentes têm destacado o efeito benéfico do sulfato de magnésio utilizado como neuroprotetor fetal na iminência do nascimento prematuro antes de 33 semanas (Moron et al, 2013). Revisão sistemática da Cochrane envolvendo 5 ensaios clínicos randomizados e mais de 6000 prematuros documentou a efetividade do sulfato de magnésio na melhoria do prognóstico de neurodesenvolvimento, com redução no risco de paralisia cerebral (RR= 0,68; IC95%: 0,54-0,87) e de disfunção motora grossa (RR= 0,61; IC95%: 0,44-0,85), porém não houve diminuição do risco de hemorragia intracraniana nem de leucomalácia (Doyle et al, 2014), o que corrobora os resultados do presente estudo.

O prognóstico neonatal difere conforme a etiologia da prematuridade, com melhor evolução em prematuros nascidos devido à pré-eclâmpsia materna, comparados aos nascimentos prematuros espontâneos. Os mecanismos que explicam essa diferença ainda não estão esclarecidos e necessitam ser investigados (Bastek et al, 2010).

No presente estudo a evolução neonatal foi melhor nos prematuros de mães pré-eclâmplicas, destacando-se a adequação dos cuidados obstétricos, com elevada frequência do uso de esteroide antenatal e de nascimentos por cesariana. O corticoide antenatal é uma prática confirmada como importante fator de proteção fetal na eminência do parto prematuro, reduzindo a morbimortalidade neonatal (Roberts & Dalziel, 2014).

O parto cesáreo foi fator independente de proteção cerebral, diminuindo em 22% a chance de alterações ao USc dos PT-MBP. O parto cesáreo associado ao uso mais frequente de corticoesteróide antenatal nas gestantes com PE pode ter contribuído para a melhor evolução neonatal dos prematuros de mães pré-eclâmplicas que tiveram melhor condição de nascimento e menor morbidade neonatal, sendo menos frequentes algumas morbidades classicamente apontadas como de risco para lesão cerebral, incluindo: PCA com repercussão hemodinâmica, infecção e sepse. Todos esses aspectos podem ter atuado de forma indireta contribuindo para minimizar a lesão cerebral nos prematuros desse grupo.

Não há consenso sobre os efeitos do parto cesáreo no prognóstico neurológico de prematuros, sendo referido ausência de efeito na incidência de HPIV

em prematuros menores que 34 semanas e pequenos para idade gestacional (Werner et al, 2012), bem como efeito benéfico com redução do risco de HPIV em PT-MBP em função da associação cesariana e uso de corticoide antenatal (Sasaki et al, 2014). A cesareana tem sido apontada como benéfica na situação de prematuridade extrema, próxima ao limite de viabilidade, pois diminui o risco de tocotraumatismos e de asfixia, além de favorecer o preparo da equipe para eventual reanimação em sala de parto (Mercer, 2013). Há que se considerar que a maioria dos nascimentos espontâneos de pré-termo são devido a trabalho de parto prematuro e rotura prematura de membranas, situações essas em que há liberação de grande quantidade de mediadores inflamatórios que podem participar dos mecanismos de lesão cerebral no prematuro (Adams-Chapmann & Stoll, 2006)

Em estudos com prematuros de muito baixo peso é praticamente impossível obter um grupo de comparação “saudável”, pois a prematuridade não é um evento fisiológico. Assim, no grupo de mães normotensas houve maior ocorrência de alguns fatores associados ao nascimento prematuro, incluindo: rotura prematura de membranas e gemelaridade.

A maior preocupação na rotura prematura de membranas é sua possível associação com corioamnionite, sendo esta classicamente apontada como fator de risco para lesão cerebral (Wu & Colford, 2000). Os mecanismos propostos para a associação da corioamnionite com lesão de substância branca cerebral envolvem a liberação de citocinas inflamatórias na placenta causando vasoconstricção local, perda da autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral e lesão hipóxico-isquêmica no feto, e também a síndrome da resposta inflamatória fetal na qual citocinas inflamatórias circulantes atravessam a barreira hemato-encefálica e podem lesar oligodendrócitos. Entretanto, estudos recentes utilizando ressonância magnética não têm obtido resultados consistentes nessa associação (Chau et al, 2014).

No presente estudo a corioamnionite clínica não se associou com a presença de alterações ao ultrassom de crânio; destacando-se que em nossos achados a hemorragia peri-intraventricular foi a lesão mais frequente e esta não tem sido associada à corioamnionite (Wu & Colford, 2000; Chau et al, 2014). Por outro lado, a infecção neonatal foi fator independente de risco, aumentando em 3,7 vezes a chance de ocorrência de alterações no USc dos prematuros de mães normotensas.

Dados da Rede Brasileira de Pesquisa Neonatais apresentados em 2012 no Congresso Brasileiro de Perinatologia mostraram que a sepse tardia aumenta em cerca de 2,5 vezes ao risco de lesões graves ao USc.

Hipotensão é uma complicação frequente no PT-MBP e está associada à HPiV, lesão de substância branca e desfecho neurocomportamental adverso (Ibrahim et al, 2014). Esse fator de risco para lesão cerebral foi avaliado de forma indireta no presente estudo, por meio da necessidade de uso de drogas vasoativas nas primeiras 72 horas de vida, que foi significativamente menor no grupo PE. Vários fatores podem ter contribuído para esse achado, incluindo a maior idade gestacional, melhor condição de nascimento, além do uso de corticoide antenatal. Um dos benefícios do corticoide antenatal é melhor estabilização hemodinâmica dos prematuros de muito baixo peso, com consequente menor necessidade do uso de drogas vasoativas nos primeiros dias de vida, o que ocorreu no grupo da PE (Moise et al, 1995).

Importante notar que na análise individual dos 2 grupos de prematuros a regressão logística identificou o uso de drogas vasoativas nas primeiras 72 horas de vida como fator de risco para alterações no ultrassom de crânio, mostrando a importância da instabilidade hemodinâmica na gênese das lesões cerebrais do prematuro, propiciando flutuações do fluxo sanguíneo cerebral, uma vez que o prematuro instável perde a auto-regulação deste fluxo que se torna pressão-passivo (Ballabh, 2014).

. Um dado relevante no grupo PE foi a idade gestacional, em média uma semana a mais que nos prematuros de mães normotensas, o que seguramente é um dos principais fatores moduladores do prognóstico neonatal. A análise multivariada mostrou que a idade gestacional foi a principal variável associada à ocorrência de alterações ultrassonográficas, sendo evidenciada como fator de proteção nos 3 modelos de regressão logística: na amostra total (cada semana adicional reduziu em 55% a chance de alterações no USc), e também nos grupos PE e de mães normotensas analisados individualmente.

Há que se destacar que quase metade dos prematuros do grupo PE foram pequenos para a idade gestacional e a restrição do crescimento intrauterino foi significativamente mais frequente nesse grupo. Na pré-eclâmpsia a restrição do

crescimento intrauterino é uma complicação frequente, sendo referida alta incidência de recém-nascidos pequenos para idade gestacional, com cifras que variam de 15% até mais que 50% (Roberts et al, 2005).

Um possível mecanismo dos efeitos da PE sobre o conceito seria a restrição do crescimento fetal devido às alterações placentárias da doença materna. Por este motivo investigamos o possível efeito do padrão de crescimento fetal nos achados ultrassonográficos do grupo PE, contudo não houve associação significativa entre adequação ou não do crescimento fetal e presença de alterações ao USc e na análise multivariada o padrão de crescimento fetal não foi fator independente de risco para a ocorrência de alterações no USc dos PT-MBP. Por outro lado, um achado interessante foi a associação da restrição do crescimento intrauterino com menor ocorrência de alterações ultrassonográficas no grupo de mães normotensas, o que sugere a existência de diferentes mecanismos para os efeitos da restrição do crescimento intrauterino nesses dois grupos.

Estudos com Doppler obstétrico mostram que fetos com restrição do crescimento intrauterino de gestantes com pré-eclâmpsia diferem dos que apresentam restrição do crescimento em gestações sem hipertensão, com menor peso ao nascer e maior frequência de alterações tardias no Doppler desses últimos, enquanto que nos conceitos de gestantes pré-eclâmpticas as alterações no Doppler foram mais precoces (Srinivas et al, 2009; Parlakgumus et al, 2012)

Na restrição do crescimento intrauterino o risco de lesão cerebral ocorre quando se esgota o mecanismo de proteção decorrente da redistribuição do fluxo sanguíneo fetal (Flood et al, 2014). Por outro lado a restrição de crescimento fetal pode diminuir o volume do cérebro e acelerar sua maturação (Businelli et al, 2014). Assim, na dependência da época, intensidade e duração do agravo, diferentes repercussões da restrição de crescimento podem ocorrer, desde ausência de efeito, até efeito protetor ou de risco.

Um achado inesperado neste estudo foi o fato do uso de surfactante nas primeiras horas de vida, classicamente considerado uma “boa prática” na assistência aos prematuros de muito baixo peso, ter sido identificado como fator independente de risco para a ocorrência de alterações ao USc. Uma possibilidade seria a administração do surfactante estar associada a maior gravidade dos prematuros.

Outra possível interpretação para esse achado pode estar relacionada à forma de administração do medicamento, que durante o período do estudo foi via endotraqueal, sendo o recém-nascido intubado para o procedimento e mantido em ventilação mecânica até completa estabilização do quadro respiratório. A técnica INSURE (intubar, administrar surfactante e extubar para CPAP nasal) que é menos agressiva, foi introduzida no serviço somente a partir de 2013.

Estudos atuais investigam qual a melhor técnica de administração do surfactante quanto aos desfechos respiratórios e neurológicos. A administração minimamente invasiva é uma técnica promissora, que em estudo com controle histórico mostrou redução significativa na ocorrência de HPIV (46% versus 28%) e de LPV (5,6% para 1,2%). Há necessidade de estudos randomizados para confirmar sua eficácia e segurança (Klebermass-Schrehof et al, 2013).

O uso de surfactante precoce e rotineiro (INSURE) comparado ao uso eletivo (se $FiO_2 > 0,5$) reduziu a necessidade de ventilação mecânica, mas não modificou a incidência de alterações no USc (Kandraju et al, 2013). Entretanto consideramos que o tempo de vida na administração do surfactante pode ter influenciado no risco de lesões cerebrais de nossos prematuros, pois foi muito precoce na maioria dos casos, com 61% administrado na primeira hora de vida, o que potencialmente pode ter agravado a instabilidade hemodinâmica dos mesmos. Qualquer manipulação de prematuros instáveis nas primeiras horas de vida é preocupante, uma vez que estes perdem a capacidade de auto-regulação do fluxo sanguíneo cerebral (Ballabh, 2014).

Recente estudo multicêntrico mostrou resultados semelhantes aos do presente estudo, sendo identificados como fatores de proteção para HPIV a idade gestacional, o uso de corticoide antenatal, o parto cesáreo e a raça branca, enquanto que a corioamnionite, o Apgar < 3 no quinto minuto, a ventilação de alta frequência e o uso de surfactante foram fatores independentes de risco (Shankaran et al, 2014).

Interessante notar que tanto estudo acima citado como no nosso, o uso de surfactante aumentou em 3 vezes a chance de alteração ao USc, entretanto os autores não descreveram a forma de administração e não discutiram tal achado.

Nosso estudo baseou-se na análise do banco de dados dos prematuros de muito baixo peso do serviço e por isso tem algumas limitações, como a impossibilidade de estabelecer uma relação temporal precisa entre as variáveis estudadas, bem como a limitação das variáveis investigadas àquelas que constam do banco de dados. Entretanto a consistência das informações disponíveis no banco foi garantida por auditoria interna e externa e os exames de USc foram realizados de forma cega por 2 examinadores experientes assegurando a consistência dos achados ultrassonográficos. Além disso, o número de informações disponíveis foi grande e permitiu responder a questão do estudo: a pré-eclâmpsia não foi fator que influenciou no risco de alterações cerebrais ultrassonográficas em prematuros de muito baixo peso.

6. Conclusão

A prevalência de alterações no ultrassom de crânio de prematuros de muito baixo peso foi elevada e a pré-eclâmpsia não foi fator de risco ou de proteção para essas alterações.

A restrição do crescimento intrauterino não foi fator de risco, mas prematuros de mães normotensas com restrição do crescimento ou pequenos para a idade gestacional tiveram menos alterações no ultrassom de crânio.

A idade gestacional e o parto cesáreo foram fatores de proteção, enquanto que o uso de surfactante e de drogas vasoativas nas primeiras horas, assim como a infecção neonatal foram fatores de risco para as alterações ultrassonográficas cerebrais nos prematuros de muito baixo peso.

7. Referências Bibliográficas

Adams-Chapman I, Stoll BJ. Neonatal infection and long-term neurodevelopmental outcome in the preterm infant. *Curr Opin Infect Dis.* 2006; 19: 290-97.

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

American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee Opinion No. 573: Magnesium sulfate use in obstetrics. *Obstet Gynecol.* 2013; 122: 727-28.

Ancel PY, Marret S, Larroque B, Arnaud C, Zupan-Simunek V, Voyer M et al. Are maternal hypertension and small-for-gestational age risk factors for severe intraventricular hemorrhage and cystic periventricular leukomalacia? Results of the EPIPAGE cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 193: 178-84.

Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg.* 1953; 32: 260-67.

August P, Sibai B. Preeclampsia: Clinical features and diagnosis. Available from: <http://www.uptodate.com> (accessed in August 03, 2012).

Ballabh P. Pathogenesis and prevention of intraventricular hemorrhage. *Clin Perinatol.* 2014; 41: 47-67.

Bastek JA, Srinivas SK, Sammel MD, Elovitz MA. Do neonatal outcomes differ depending on the cause of preterm birth? A comparison between spontaneous birth and iatrogenic delivery for preeclampsia. *Am J Perinatol.* 2010; 27: 163-69.

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.

Benson JE, Bishop MR, Cohen HL. Intracranial neonatal neurosonography: an update. *Ultrasound Q.* 2002; 18: 89-114.

Blankenberg FG, Loh NN, Bracci P, D'Arceuil HE, Rhine WD, Norbash AM, et al. Sonography, CT, and MR imaging: a prospective comparison of neonates with suspected intracranial ischemia and hemorrhage. *Am J Neuroradiol.* 2000; 21: 213-18.

Businelli C, de Wit C, Visser GH, Pistorius LR. Ultrasound evaluation of cortical brain development in fetuses with intrauterine growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014; 10: 1-6.

Cetinkaya M, Ozkan H, Köksal N, Karali Z, Ozgür T. Neonatal outcomes of premature infants born to preeclamptic mothers. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010; 23: 425-30.

Chau V, McFadden DE, Poskitt KJ, Miller SP. Chorioamnionitis in the pathogenesis of brain injury in preterm infants. *Clin Perinatol.* 2014 ;41: 83-103.

De Vries LS, Eken P, Dubowitz LM. The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound. *Behav Brain Res.* 1992; 49: 1-6.

Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014. In: *The Cochrane Library*, Issue 11, Art. No. CD004661. DOI: 10.1002/14651858.CD004661.pub3.

Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009; 33: 130-37.

FineSmith RB, Roche K, Yellin PB, Walsh KK, Shen C, Zeglis M et al. Effect of magnesium sulfate on the development of cystic periventricular leukomalacia in preterm infants. *Am J Perinatol.* 1997; 14: 303-07.

Flood K, Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, et al. The role of brain sparing in the prediction of adverse outcomes in intrauterine growth restriction: results of the multicenter PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2014; 211: 288.e1-5.

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

Gasem T, al Jama FE, Burshaid S, Rahaman J, Al Suleiman AS, Rahamn MS. Maternal and fetal outcome of pregnancy complicated by HELLP syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009; 22: 1140-43.

Grandi C, Tapia JL, Marshall G; Grupo Colaborativo NEOCOSUR. An assessment of the severity, proportionality and risk of mortality of very low birth weight infants with fetal growth restriction. A multicenter South American analysis. *J Pediatr (Rio J).* 2005; 81: 198-204.

Ibrahim H, Sinha IP, Subhedar NV. Corticosteroids for treating hypotension in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014. In: *The Cochrane Library*, Issue 11, Art. No. CD003662. DOI: 10.1002/14651858.CD003662.pub1.

Kandraju H, Murki S, Subramanian S, Gaddam P, Deorari A, Kumar P. Early routine versus late selective surfactant in preterm neonates with respiratory distress syndrome on nasal continuous positive airway pressure: a randomized controlled trial. *Neonatology.* 2013; 103: 148-54.

Klebermass-Schrehof K, Wald M, Schwindt J, Grill A, Prusa AR, Haiden N, et al. Less invasive surfactant administration in extremely preterm infants: impact on mortality and morbidity. *Neonatology.* 2013; 103: 252-58.

Kramer MS, McLean FH, Olivier M, Willis DM, Usher RH. Body proportionality and head and length 'sparing' in growth-retarded neonates: a critical reappraisal. *Pediatrics.* 1989; 84: 717-23.

Kusters CD, Chen ML, Follett PL, Dammann O. "Intraventricular" hemorrhage and cystic periventricular leukomalacia in preterm infants: how are they related? *J Child Neurol.* 2009; 24: 1158-70.

Larroque B, Marret S, Ancel PY, Arnaud C, Marpeau L, Supernant K, et al; EPIPAGE Study Group. White matter damage and intraventricular hemorrhage in very preterm infants: the EPIPAGE study. *J Pediatr.* 2003; 143: 477-83.

Marba ST, Caldas JP, Vinagre LE, Pessoto MA. Incidence of periventricular/intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants: a 15-year cohort study. *J Pediatr (Rio J).* 2011; 87: 505-11.

Mercer BM. Mode of delivery for periviable birth. *Semin Perinatol.* 2013; 37: 417-21.

Miller BA, Perez RS, Shah AR, Gonzales ER, Park TR, Gidday JM. Cerebral protection by hypoxic preconditioning in a murine model of focal ischaemia reperfusion. *Neuroreport.* 2001; 12: 1663-69.

Moïse AA, Wearden ME, Kozinetz CA, Gest AL, Welty SE, Hansen TN. Antenatal steroids are associated with less need for blood pressure support in extremely premature infants. *Pediatrics.* 1995; 95: 845-50.

Moron AF, Araujo Júnior E, Nardoza LM. Procedures for fetal neuroprotection: use of magnesium sulfate. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2013; 35: 339-41.

O'Shea TM, Counsell SJ, Bartels DB, Dammann O. Magnetic resonance and ultrasound brain imaging in preterm infants. *Early Hum Dev.* 2005; 81: 263-71.

Pape KE, Blackwell RJ, Cusick G, Sherwood A, Houang MT, Thorburn RJ, Reynolds EO. Ultrasound detection of brain damage in preterm infants. *Lancet.* 1979; 1: 1261-64.

Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr.* 1978; 92: 529-34.

Parlakgumus HA, Iskender C, Aytac PC, Tarim E. Do intrauterine growth restricted fetuses of the hypertensive and normotensive mothers differ from each other? *Arch Gynecol Obstet.* 2012; 286: 1147-51.

Paul DA, Kepler J, Leef KH, Siscione A, Palmer C, Stefano JL. Effect of preeclampsia on mortality, intraventricular hemorrhage, and need for mechanical ventilation in very low birth weight infants. *Am J Perinatol.* 1998; 15: 381-86.

Pekcevik Y Md, Pasinli A Md, Ozer EA Md, Erdogan N Md. Risk Factors of Germinal Matrix Intraventricular Hemorrhage in Premature Infants. *Iran J Pediatr.* 2014; 24: 191-97.

Report of National High Blood Pressure Education Program working group on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 183: S1-S22.

Richardson DK, Gray JE, McCormick MC, Workman K, Goldman DA. Score for neonatal acute physiology : a physiologic severity index for neonatal intensive care. *Pediatrics*. 1993; 91: 617-23.

Roberts CL, Algert CS, Morris JM, Ford JB, Henderson-Smart DJ. Hypertensive disorders in pregnancy: a population based study. *MJA*. 2005; 182: 332-35.

Roberts D, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014. In: *The Cochrane Library*, Issue 11, Art. No. CD004454. DOI: 10.1002/14651858.CD004454.pub3.

Rugolo LM. Growth and developmental outcomes of the extremely preterm infant. *J Pediatr (Rio J)*. 2005; 81 (1 Suppl): S101-10.

Rugolo LMSS, Bentlin MR, Trindade CEP. Preeclampsia: Effect on the fetus and newborn. *NeoReviews*. 2011; 12: e198-e206.

Rugolo LMSS, Bentlin MR, Trindade CEP. Preclampsia: Early and Late neonatal outcomes. *NeoReviews*. 2012; 13: 532-41.

Sarkar S, Bhagat I, Dechert R, Schumacher RE, Donn SM. Severe intraventricular hemorrhage in preterm infants: comparison of risk factors and short-term neonatal morbidities between grade 3 and grade 4 intraventricular hemorrhage. *Am J Perinatol*. 2009; 26: 419-24.

Sasaki Y, Ikeda T, Nishimura K, Katsuragi S, Sengoku K, Kusuda S, Fujimura M. Association of antenatal corticosteroids and the mode of delivery with the mortality and morbidity of infants weighing less than 1,500g at birth in Japan. *Neonatology*. 2014; 106: 81-86.

Shankaran S, Lin A, Maller-Kesselman J, Zhang H, O'Shea TM, Bada HS, Kaiser JR, Lifton RP, Bauer CR, Ment LR; Gene Targets for Intraventricular Hemorrhage Study. Maternal race, demography, and health care disparities impact risk for intraventricular hemorrhage in preterm neonates. *J Pediatr*. 2014; 164: 1005-11.

Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005; 365: 785-99.

Silveira RC, Procianoy RS, Dill JC, da Costa CS. Periventricular leukomalacia in very low birth weight preterm neonates with high risk for neonatal sepsis. *J Pediatr. (Rio J)* 2008; 84: 211-16.

Spinillo A, Gardella B, Preti E, Zanchi S, Tzialla C, Stronati M. Preeclampsia and brain damage among preterm infants : A changed panorama in a 20 year analysis. *Am J Perinatol.* 2007; 24: 101-06.

Srinivas SK, Edlow AG, Neff PM, Sammel MD, Andrela CM, Elovitz MA. Rethinking IUGR in preeclampsia: dependent or independent of maternal hypertension. *J Perinatol.* 2009; 29: 680-84.

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.

Vaucher YE, Pretorius DH. Brain imaging in neonatal clinical trials: in search of a gold standard. *J Pediatr.* 2007; 150: 575-77.

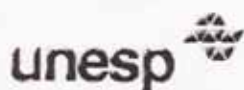
Werner EF, Savitz DA, Janevic TM, Ehsanipoor RM, Thung SF, Funai EF, Lipkind HS. Mode of delivery and neonatal outcomes in preterm, small-for-gestational-age newborns. *Obstet Gynecol.* 2012; 120: 560-64.

Wu YW, Colford JM Jr. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: A meta-analysis. *JAMA.* 2000; 284: 1417-24.

Zupan V, Gonzales P, Lacaze- Masmonteil T, Boithias C, d'Allest AM, Dehan M et al. Periventricular leukomalacia: risk factors revisited. *Dev Med Child Neurol.* 1996; 38: 1061-67.

Zupan-Simunek V. Prognosis in newborns after mother's preeclampsia. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2010; 29: 135–39.

8. Anexos



Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu



Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu – S.P.
CEP: 18.618-970

Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143

e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br

e-mail coordenadoria: tsarden@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 01 de outubro de 2.012

OF. 471/2012

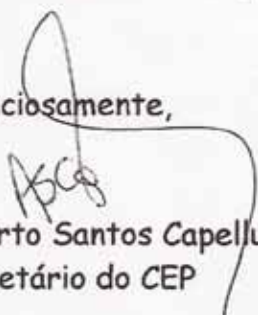
Ilustríssima Senhora
Profª. Drª Lígia Maria Suppo de Souza Rugolo
Departamento de Pediatria da
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezada Profª Lígia,

De ordem do Senhor Coordenador, informo que o Projeto de Pesquisa (Protocolo CEP 4357-2012) "Pré-eclâmpsia e risco de alterações no ultrassom de crânio em recém nascidos prematuros e de termo", a ser conduzido por Glauce Regina Fernandes Giacoia, orientada por Vossa Senhoria, co-orientado por Saskia Maria Wiegerinck Fekete, recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 01/10/2012.

Situação do Projeto: APROVADO. Os pesquisadores deverão apresentar ao CEP ao final da execução do Projeto o "Relatório Final de Atividades".

Atenciosamente,


Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu



MUDANÇA DE TÍTULO EM PROJETO DE PESQUISA

Objetivo Acadêmico:

- () Pós Doutorado
() Tese Doutorado
(x) Dissertação de Mestrado
() Trabalho científico
() Outros: Especificar

Título Inicial:

Pré-eclâmpsia e risco de alterações no ultrassom de crânio em recém-nascidos prematuros e de termo

Título Final:

Pré-eclâmpsia e risco de alterações no ultrassom de crânio em recém-nascidos prematuros

Data da reunião do CEP que aprovou o parecer inicial: 01/10/2012

Declaro que o trabalho não sofreu alterações nos objetivos e/ou conteúdo metodológico da época de apresentação para análise do CEP.

Liliana Maria Sampaio de Souza Ruyolo
L. M. Ruyolo

Nome e Assinatura do Orientador(a)

GLAUCÉ REGINA FERNANDES GIACÓIA

Nome e Assinatura do Orientado(a)

- **Projetos submetidos via Plataforma Brasil:** Preencher o formulário, digitalizar e postar no sistema Plataforma Brasil.
- **Projetos submetidos anteriormente à Plataforma Brasil:** Preencher o formulário em duas vias e protocolar no CEP que emitiu o parecer inicial de aprovação.