

## Restrição do crescimento intrauterino, prematuridade e baixo peso ao nascer: fenótipos de risco de morte neonatal, Estado do Rio de Janeiro, Brasil

Intrauterine growth restriction, prematurity, and low birth weight: risk phenotypes of neonatal death, Rio de Janeiro State, Brazil

Restricción del crecimiento intrauterino, prematuridad y bajo peso al nacer: fenotipos de riesgo de muerte neonatal, estado de Río de Janeiro, Brasil

Pauline Lorena Kale <sup>1</sup>  
Sandra Costa Fonseca <sup>2</sup>

doi: 10.1590/0102-311XPT231022

### Resumo

A restrição do crescimento intrauterino e a prematuridade determinam o baixo peso ao nascer, e a combinação das três condições resulta em diferentes fenótipos neonatais que interferem na sobrevivência infantil. Foram estimadas a prevalência, a sobrevivência e a mortalidade neonatal, segundo os fenótipos neonatais, na coorte de nascidos vivos de 2021 no Rio de Janeiro, Brasil. Foram excluídos nascidos vivos de gravidez múltipla, com anomalia congênita, e com inconsistências nas informações de peso e idade gestacional. Foi utilizada a curva Intergrowth para classificar adequação do peso, e estimadas a mortalidade (< 24 horas, 1-6 e 7-27 dias) e sobrevida (Kaplan-Meier). Dos 174.399 nascidos vivos, 6,8%, 5,5% e 9,5% eram, respectivamente, baixo peso ao nascer, pequeno para idade gestacional (PIG) e prematuros. Entre nascidos vivos com baixo peso ao nascer, 39,7% eram PIG e 70%, prematuros. Os fenótipos neonatais foram heterogêneos segundo características maternas, do parto, da gestação e do recém-nascido. A taxa de mortalidade por 1.000 nascidos vivos foi elevada para neonatos de baixo peso ao nascer prematuros, tanto PIG (78,1) quanto AIG (adequado para idade gestacional: 61,1), em todas as idades específicas. Houve reduções significativas da sobrevida quando comparados aos nascidos vivos não baixo peso ao nascer, AIG termo. As prevalências estimadas mostraram menores valores que as de outros estudos, em parte pelos critérios de exclusão adotados. Os fenótipos neonatais identificaram crianças mais vulneráveis e com maior risco de morte. A prematuridade contribuiu mais para a mortalidade que a condição de PIG; sua prevenção é necessária para reduzir a mortalidade neonatal no Estado do Rio de Janeiro.

*Prematuridade; Baixo Peso ao Nascer; Idade Gestacional; Mortalidade Neonatal Precoce; Análise de Sobrevida*

### Correspondência

P. L. Kale  
Instituto de Estudos de Saúde Coletiva, Universidade Federal do Rio de Janeiro.  
Praça Jorge Machado Moreira 100, Rio de Janeiro, RJ  
21944-970, Brasil.  
pkale@iesc.ufrj.br

<sup>1</sup> Instituto de Estudos de Saúde Coletiva, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.  
<sup>2</sup> Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal Fluminense, Niterói, Brasil.



## Introdução

Quatro condições relevantes agem como precedentes do óbito perinatal e neonatal: restrição do crescimento fetal, prematuridade, anomalias congênitas e asfixia ao quinto minuto – Apgar < 7<sup>1</sup>. Em estudos internacionais <sup>2,3</sup>, foram intituladas como “Big 4” ou “Big 3” (sem incluir o Apgar). A restrição do crescimento fetal e a prematuridade merecem destaque, pois, isoladas ou combinadas, determinam o baixo peso ao nascer <sup>1,4,5,6,7,8,9</sup>.

Ashorn et al. <sup>4</sup> propuseram a análise dos riscos de mortalidade de recém-nascidos mais vulneráveis, considerando peso ao nascer, prematuridade e adequação do peso para idade gestacional em diferentes fenótipos, de acordo com sua combinação.

O peso ao nascer permanece como um dos mais importantes marcadores de saúde materna e infantil, e o peso de 2.500g se mantém como ponto de corte para definir o baixo peso ao nascer <sup>10</sup>. A Organização Mundial da Saúde (OMS) <sup>11</sup> propôs uma redução de 30% dos valores de baixo peso ao nascer até o ano de 2025, mas a avaliação de 2015 mostrou progresso lento para esta meta <sup>10</sup>. Foram estimados cerca de 20 milhões de nascimentos com baixo peso, resultando em uma prevalência de 14,6%, com diferenças regionais <sup>10</sup>. É um evento complexo, e esforços no sentido de identificar seus determinantes proximais – prematuridade e restrição do crescimento fetal – são recomendados <sup>11</sup>.

A estimativa de prevalência de prematuridade – nascimentos com menos de 37 semanas de idade gestacional –, em nível mundial, no ano de 2014, foi de 10,6%, variando de 8,4% na Europa a 13,4% no norte da África; e na América Latina foi de 9,8% <sup>12</sup>. Nova estimativa em 2019 mostrou discreta queda para 10,2% no nível mundial <sup>5</sup>. No Brasil, a estimativa para o período de 2011 a 2018 foi de 9,4% <sup>9</sup>. Em direção oposta, o surgimento da COVID-19 acarretou aumento de nascimentos pré-termo e morbidade grave e mortalidade do binômio mãe e filho, devido à associação com a infecção materna, numa coorte de gestantes em início de 2020 <sup>13</sup>, mas esses resultados não são uniformes <sup>14</sup>.

Em relação à restrição de crescimento fetal, usa-se frequentemente a prevalência de bebês pequenos para a idade gestacional – PIG – como *proxy*, considerando como ponto de corte o percentil 10 de curvas de crescimento. A estimativa para países de baixa e média renda, em 2012, com base na curva Intergrowth, foi 19,3%, sendo o maior valor no sul da Ásia – 34,2% <sup>8</sup>. A América Latina teve prevalência de 8,6% e o Brasil, de 9% <sup>8</sup>. O estudo *Nascer no Brasil*, com dados de período semelhante, e utilizando percentis populacionais desenvolvidos com os próprios dados, registrou 11,1% <sup>15</sup>, mas outra avaliação nacional, de 2011 a 2018, usando percentis da curva Intergrowth que restringe a população ao intervalo de 24 a 42 semanas, relatou 9,2% <sup>9</sup>.

Iniquidades sociais e de assistência à saúde, como condições socioeconômicas desfavoráveis, ausência de companheiro, extremos etários, cor não branca, baixa escolaridade materna, tabagismo, neonato com baixo peso prévio, síndrome hipertensiva na gestação, morbidades crônicas (lúpus e doença renal), baixo ganho de peso gestacional e pré-natal inadequado estiveram associadas à restrição do crescimento fetal no país <sup>15,16</sup>. No estudo *Nascer no Brasil*, as maiores frações atribuíveis ficaram com nuliparidade, síndrome hipertensiva na gestação, baixo ganho de peso gestacional e tabagismo <sup>15</sup>. Muitos dos fatores para o nascimento PIG estão também relacionados à prematuridade, destacando-se extremos etários maternos, baixa escolaridade, etnia indígena, cor da pele preta e ausência de companheiro <sup>9</sup>. Adicionalmente, a cesariana está implicada no aumento da prevalência de nascimentos pré-termo, mesmo após ajuste para características maternas como idade, escolaridade, estado marital e paridade <sup>17</sup>.

Este estudo estimou as prevalências de baixo peso ao nascer, restrição de crescimento fetal e prematuridade, assim como a sobrevivência e mortalidade neonatal específica por idade segundo esses fenótipos, na coorte de nascidos vivos em 2021, no Estado do Rio de Janeiro, Brasil.

## Metodologia

Estudo de coorte retrospectiva de nascidos vivos em 2021, no Estado do Rio de Janeiro, acompanhados do nascimento até 27 dias completos de vida. O desfecho é morte neonatal específica por idade (< 24 horas, 1-6 dias, 7-27 dias) <sup>18</sup> ocorrida em 2021 e 2022.

Dados foram obtido do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC – 2021: 189.945 nascidos vivos) e do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM – óbitos neonatais de recém-nascidos em 2021 e ocorridos de 01 de janeiro de 2021 até 27 de janeiro de 2022: 1.627) da Secretaria de Estado de Saúde do Estado do Rio de Janeiro. As bases de dados cedidas em junho de 2022, em formato digital físico (CD-ROM), sem identificação nominal e residencial, foram relacionadas deterministicamente, utilizando como variável chave o número da Declaração de Nascido Vivo (DNV). As perdas foram de cerca de 12% e não seletivas quanto à idade do óbito e às características maternas e neonatais <sup>19</sup>.

Recém-nascidos elegíveis apresentavam peso ao nascer  $\geq 500\text{g}$ , idade gestacional  $\geq 22$  semanas e eram filhos de gravidez única. Foram excluídos registros com valores de peso por idade gestacional inconsistentes, isto é, valores fora dos intervalos consistentes do menor valor de percentil 3 e do maior valor de percentil 97 <sup>19</sup>, e com relato de anomalia congênita (código da 10ª revisão da Classificação Internacional de Doenças – CID-10 – descrito no campo 34 da DNV), devido à sua relação com peso ao nascer, restrição do crescimento e prematuridade <sup>9</sup>.

Para classificar o recém-nascido de acordo com o crescimento fetal, foi usada a adequação do peso ao nascer para a idade gestacional, considerada *proxy* para essa estimativa. Embora o emprego da adequação do peso receba críticas por não apresentar correspondência perfeita com o crescimento fetal <sup>20,21</sup>, é uma medida relativamente acessível e pragmática. O recém-nascido foi definido como tendo peso adequado para a idade gestacional (AIG: entre os percentis 10 e 90), pequeno para idade gestacional (PIG: < percentil 10) e grande para idade gestacional (GIG: > percentil 90), usando curvas específicas por sexo do Consórcio INTERGROWTH-21st <sup>22,23</sup>. Essa metodologia não considera idade gestacional de 22 e 23 semanas e superior a 42 semanas e, portanto, registros com esses valores foram excluídos da análise.

Para as análises seguintes, nas quais a restrição de crescimento e a prematuridade eram as variáveis de interesse, os recém-nascidos GIG foram excluídos. A população resultante foi classificada segundo: (1) peso ao nascer – não baixo peso ao nascer ( $\geq 2.500\text{g}$ ) e baixo peso ao nascer ( $< 2.500\text{g}$ ); (2) idade gestacional – a termo ( $\geq 37$  semanas) e pré-termo ( $< 37$  semanas); (3) adequação do peso para idade gestacional – AIG e PIG. As combinações resultantes foram oito: (a) não baixo peso ao nascer (AIG termo, AIG pré-termo, PIG termo e PIG pré-termo), (b) baixo peso ao nascer (AIG termo, AIG pré-termo, PIG termo e PIG pré-termo). A categoria de referência foi AIG termo não baixo peso ao nascer, devido ao menor risco de morte.

Após a classificação, os nascidos vivos foram descritos segundo características maternas. Entre as variáveis sociodemográficas, incluíram-se faixa etária (10-19, 20-34 e  $\geq 35$  anos); cor da pele (branca, preta e parda) e escolaridade (0-3, 4-7 e  $\geq 8$  anos de estudo). A paridade foi avaliada segundo número de partos anteriores (0: primípara e  $\geq 1$ : múltípara). A adequação de acesso ao pré-natal <sup>19</sup> foi analisada de forma dicotômica (não fez e início do pré-natal  $\geq 4^{\text{a}}$  mês e início do pré-natal  $\leq 3^{\text{a}}$  mês), assim como o tipo de parto (vaginal e cesariana). Também foram avaliadas características do recém-nascido: apresentação cefálica no momento do parto (sim e não), sexo (feminino e masculino) e Apgar no 5º minuto ( $< 7$  e  $\geq 7$ ).

### **Análises estatísticas**

As distribuições absolutas e percentuais das variáveis adequação do peso e idade gestacional, prematuridade e baixo peso foram descritas para sobreviventes neonatais e por idade do óbito. Foram calculados média e respectivo intervalo de 95% de confiança (IC95%) para as variáveis peso e idade gestacional segundo fenótipo. Utilizaram-se os testes do qui-quadrado de Pearson, exato de Fisher e análise de variância – ANOVA (nível de 5% de significância estatística). Foram calculados a taxa de mortalidade neonatal específica por idade  $i$  (TMN = quociente entre número de óbitos neonatais na idade  $i$  pelo número de nascidos vivos de 2021) por 1.000 nascidos vivos, os riscos relativos e o IC95% segundo as combinações de baixo peso, adequação do peso para idade gestacional e prematuridade.

Foi utilizado o método de Kaplan-Meier para a análise das curvas de sobrevivência <sup>24</sup> de recém-nascidos segundo baixo peso, adequação do peso e idade gestacional e prematuridade e combinações resultantes. O tempo de sobrevivência (dia) foi calculado pela diferença entre a data do óbito ou censura por término do período de seguimento neonatal (27 dias) e a data do nascimento. Óbitos neonatais

com menos de 24 horas foram considerados como contribuindo (0,5 dia) para as estimativas de sobrevivência. Para testar a diferença entre as curvas de sobrevivência foi utilizado o teste estatístico *log-rank* (nível de significância estatística de 5%). O programa computacional usado foi o Stata SE, versão 12 (<https://www.stata.com>).

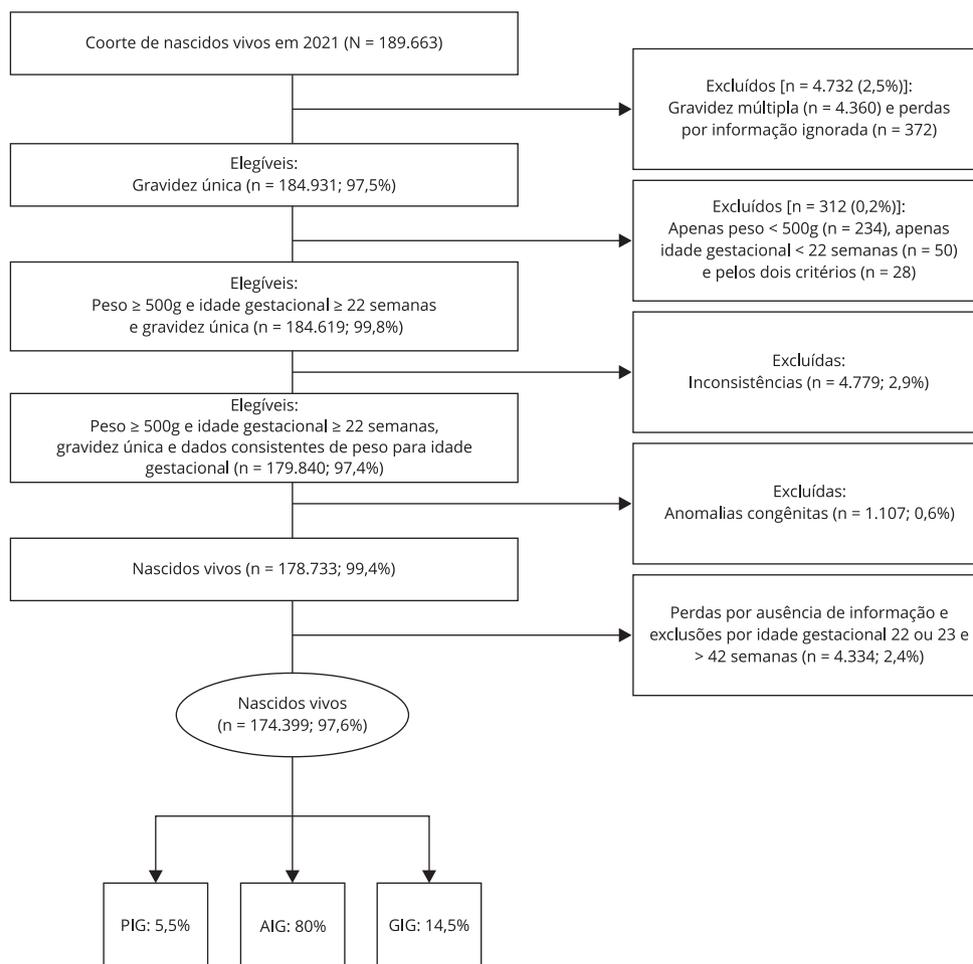
Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal Fluminense (número 29721320.0.0000.5243, parecer 4.091.556, de 16 de junho de 2020).

## Resultados

A coorte de 2021 era composta por 189.663 nascidos vivos, sendo 178.733 elegíveis. As prevalências de PIG e GIG corresponderam, respectivamente, a 5,5% e 14,5% (Figura 1).

**Figura 1**

Fluxograma da coorte de nascidos vivos de 2021, Estado do Rio de Janeiro, Brasil.



AIG: adequado para idade gestacional; GIG: grande para idade gestacional; PIG: pequeno para idade gestacional.

Fonte: Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos da Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (bases de dados cedidas em junho de 2022 em formato digital físico – CD-ROM).

As prevalências de nascimentos pré-termo foram: 9,5% para o total, 13,2% entre nascidos vivos PIG, 8,8% entre nascidos vivos AIG e 13,7% entre nascidos vivos GIG. Quanto ao baixo peso, as prevalências foram: 6,8% para o total, 39,7% (PIG), 5,6% (AIG) e 1,1% (GIG). Entre os nascidos vivos com baixo peso ao nascer, 70% eram pré-termos.

Nascidos vivos classificados nas categorias de peso ao nascer, prematuridade, PIG e AIG mostraram-se heterogêneos segundo todas as características sociodemográficas maternas, da gestação, do parto e do recém-nascido ( $p < 0,0001$ ) (Tabela 1). Entre os recém-nascidos com peso  $\geq 2.500$ g (não baixo peso ao nascer), nenhum nascido vivo PIG foi classificado como pré-termo e, portanto, essa categoria foi suprimida das análises.

**Tabela 1**

Características maternas e dos nascidos vivos classificados segundo as condições adequação do peso e idade gestacional, prematuridade e baixo peso. Coorte de nascidos vivos de 2021, Estado do Rio de Janeiro, Brasil.

Características *	Não baixo peso ao nascer						Baixo peso ao nascer							
	AIG		PIG		AIG		PIG		AIG		PIG			
	Termo	Pré-termo	Termo	Pré-termo	Termo	Pré-termo	Termo	Pré-termo	Termo	Pré-termo	Termo	Pré-termo		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Faixa etária (anos)														
< 20	16.187	12,8	705	13,1	1.032	17,9	141	15,3	1.007	14,6	400	15,8	172	13,6
20-34	89.205	70,6	3.501	64,8	3.987	69,0	608	65,9	4.383	63,6	1.659	65,6	796	62,8
$\geq 35$	20.977	16,6	1.197	22,2	759	13,1	174	18,9	1.497	21,7	471	18,6	299	23,6
Escolaridade (anos de estudo)														
0-3	1.302	1,1	72	1,4	85	1,5	11	1,2	89	1,3	53	2,1	19	1,5
4-7	16.536	13,4	745	14,1	989	17,6	127	14,0	992	14,8	469	18,9	182	14,7
$\geq 8$	105.755	85,6	4.454	84,5	4.554	80,9	768	84,8	5.626	83,9	1.957	78,9	1.038	83,8
Cor da pele														
Branca	40.311	32,9	1.824	34,9	1.469	26,2	307	34,0	2.153	32,2	719	29,3	333	27,2
Preta	17.944	14,6	775	14,8	1.004	17,9	148	16,4	1.042	15,6	440	17,9	241	19,7
Parda	64.462	52,5	2.626	50,3	3.135	55,9	447	49,6	3.497	52,3	1.299	52,9	651	53,1
Partos anteriores														
0	54.080	43,5	2.297	43,1	2.869	50,5	460	51,0	3.261	48,1	1.232	49,7	654	52,4
$\geq 1$	70.281	56,5	3.034	56,9	2.809	49,5	442	49,0	3.523	51,9	1.249	50,3	594	47,6
Pré-natal														
Não fez ou início $\geq 4^{\text{a}}$ mês	26.841	21,4	1.206	22,5	1.458	25,4	213	23,0	1.770	25,6	637	25,1	339	26,3
Início $\leq 3^{\text{a}}$ mês	98.656	78,6	4.167	77,55	4.283	74,6	715	77,1	5.144	74,4	1.897	74,9	950	73,7
Tipo de parto														
Vaginal	56.495	44,7	2.093	38,8	3.017	52,2	373	40,4	2.538	36,9	1.152	45,6	349	27,6
Cesariana	69.800	55,3	3.308	61,3	2.758	47,8	550	59,6	4.347	63,1	1.377	54,5	916	72,4
Apresentação cefálica														
Sim	121.480	97,6	5.113	95,9	5.534	97,3	877	96,2	6.193	91,7	2.399	96,3	1.107	89,4
Não	3.038	2,4	218	4,1	153	2,7	35	3,8	563	8,3	92	3,7	132	10,7
Sexo														
Feminino	61.932	49,0	2.199	40,7	2.601	45,0	587	63,6	3.447	50,1	1.497	59,2	648	51,1
Masculino	64.437	51,0	3.204	59,3	3.177	55,0	336	36,4	3.440	50,0	1.033	40,8	619	48,9
Apgar no 5 <sup>o</sup> minuto														
< 7	702	0,6	47	0,9	52	0,9	10	1,1	373	5,5	13	0,5	65	5,3
$\geq 7$	124.558	99,4	5.309	99,1	5.633	99,1	899	98,9	6.398	94,5	2.454	99,5	1.171	94,7

AIG: adequado para idade gestacional; PIG: pequeno para idade gestacional.

Fonte: Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos da Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (bases de dados cedidas em junho de 2022 em formato digital físico - CD-ROM).

Nota: baixo peso ao nascer ( $< 2.500$ g), não baixo peso ao nascer ( $\geq 2.500$ g); pré-termo ( $< 37$  semanas), termo ( $\geq 37$  semanas).

\* Os grupos fenotípicos mostraram-se heterogêneos segundo todas as características analisadas (teste do qui-quadrado de Pearson  $p < 0,0001$ ).

As maiores proporções de mães  $\geq 35$  anos ocorreram entre os nascidos vivos pré-termo, independentemente da adequação do peso para idade gestacional; já a maior proporção de adolescentes, entre os nascidos vivos não baixo peso ao nascer, a termo e PIG. Escolaridade mais baixa ocorreu entre mães de nascidos vivos PIG e a termo, tanto baixo peso ao nascer ou não baixo peso ao nascer. Cor preta apresentou maior percentual entre nascidos vivos PIG baixo peso e pré-termo. Pré-natal inadequado predominou entre nascidos vivos de baixo peso, principalmente PIG e pré-termo. Cesariana e apresentação não cefálica foram mais observadas em nascidos vivos pré-termo, com destaque para os de baixo peso ao nascer e PIG. Asfixia concentrou-se em nascidos vivos pré-termo, de baixo peso ao nascer, independentemente da adequação peso e idade gestacional. Meninos predominaram entre os pré-termos e meninas, entre os nascidos vivos de baixo peso ao nascer (Tabela 1).

As médias do peso e da idade gestacional mostraram diferenças significativas entre os sete fenótipos analisados. Particularmente para os dois fenótipos de nascidos vivos termo e baixo peso, a média da idade gestacional dos nascidos vivos PIG foi superior cerca de uma semana, quando comparado aos nascidos vivos AIG ( $p < 0,00001$ ) (Tabela 2). Todos os nascidos vivos baixo peso ao nascer, termo e AIG tinham 37 semanas de gestação. Entre os nascidos vivos baixo peso ao nascer, termo e PIG, a idade gestacional variou entre 37 e 40 semanas, sendo a maior frequência, na 39ª semana (47,4%), quando alcança 78,8% de toda a distribuição (Material Suplementar: [https://cadernos.ensp.fiocruz.br/static//arquivo/supl-ept231022\\_7443.pdf](https://cadernos.ensp.fiocruz.br/static//arquivo/supl-ept231022_7443.pdf)).

A análise da mortalidade neonatal mostrou taxas mais elevadas para os recém-nascidos baixo peso pré-termo, tanto PIG quanto AIG, em todas as idades específicas do óbito neonatal. No grupo não baixo peso ao nascer, a condição isolada de prematuridade aumentou mais as taxas de mortalidade que a de PIG. O risco de morte neonatal foi elevado e maior entre os nascidos vivos baixo peso ao nascer PIG pré-termo (78,1 por 1.000 nascidos vivos), seguido dos baixo peso ao nascer AIG pré-termo (61,1 por 1.000 nascidos vivos). Quanto à idade específica do óbito, baixo peso ao nascer PIG pré-termo apresentou a maior mortalidade de 1-6 dias (47,4 por 1.000 nascidos vivos) e baixo peso ao nascer AIG pré-termo, de 7-27 dias (20,2 por 1.000 nascidos vivos). Todas as combinações apresentaram excesso de mortalidade quando comparadas à categoria não baixo peso ao nascer AIG termo. O maior risco relativo (RR = 79) foi observado para a mortalidade de 1-6 dias de nascidos vivos baixo peso ao nascer PIG pré-termo (Tabela 3).

**Tabela 2**

Médias da idade gestacional (semanas) e peso ao nascer (gramas) por componentes segundo as condições prematuridade, baixo peso e adequação do peso e idade gestacional. Coorte de nascidos vivos de 2021, Estado do Rio de Janeiro, Brasil.

Nascidos vivos	Idade gestacional *		Peso *	
	Média	IC95%	Média	IC95%
Não baixo peso ano nascer				
AIG termo	39,0	38,9; 39,0	3.222,4	3.220,8; 3.224,1
AIG pré-termo	35,7	35,7; 35,7	2.787,2	2.782,0; 2.792,3
PIG termo	39,8	39,8; 39,9	2.692,5	2.689,2; 2.695,8
Baixo peso ao nascer				
AIG termo	37,0	-	2.426,5	2.423,6; 2.429,4
AIG pré-termo	33,2	33,1; 33,3	1.951,5	1.940,2; 1.692,8
PIG termo	37,9	37,9; 37,9	2.356,5	2.352,1; 2.360,9
PIG pré-termo	33,9	33,8; 34,1	1.618,8	1.594,6; 1.643,0

AIG: adequado para idade gestacional; IC95%: intervalo de 95% de confiança; PIG: pequeno para idade gestacional.

Fonte: Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos da Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (bases de dados cedidas em junho de 2022 em formato digital físico – CD-ROM).

Nota: baixo peso ao nascer ( $< 2.500g$ ), não baixo peso ao nascer ( $\geq 2.500g$ ); pré-termo ( $< 37$  semanas), termo ( $\geq 37$  semanas).

\* Análise de variância – ANOVA ( $p < 0,00001$ ).

**Tabela 3**

Mortalidade neonatal específica por idade e por componentes segundo as condições prematuridade, baixo peso e adequação do peso e idade gestacional. Coorte de nascidos vivos de 2021, Estado do Rio de Janeiro, Brasil.

Nascidos vivos	Taxa de mortalidade											
	< 24 horas			1-6 dias			7-27 dias			Neonatal		
	%	RR	IC95%	%	RR	IC95%	%	RR	IC95%	%	RR	IC95%
Não baixo peso ao nascer												
AIG termo	0,2	1,0	-	0,6	1,0	-	0,5	1,0	-	1,3	1,0	-
AIG pré-termo	1,1	5,5	<b>2,1; 12,6</b>	2,4	4,0	<b>2,3; 7,6</b>	2,0	4,0	<b>2,1; 7,5</b>	5,6	4,0	<b>2,9; 6,3</b>
PIG termo	0,2	1,0	0,1; 6,0	1,9	3,2	<b>1,8; 6,3</b>	1,2	2,4	<b>1,1; 5,1</b>	3,3	2,5	<b>1,6; 4,1</b>
Baixo peso ao nascer												
AIG termo	1,1	5,5	0,7; 37,3	2,2	3,7	0,9; 15,5	1,1	2,2	0,3; 15,2	4,3	3,3	1,2; 9,0
AIG pré-termo	<b>13,4</b>	67,0	<b>40,7; 96,0</b>	27,6	46,0	<b>37,0; 63,4</b>	<b>20,2</b>	40,4	<b>29,3; 52,6</b>	61,1	47,0	<b>39,4; 56,3</b>
PIG termo	1,2	6,0	<b>1,7; 18,3</b>	0,8	1,3	0,3; 5,7	2,0	4,0	1,55; 9,5	4,0	3,1	<b>1,6; 5,8</b>
PIG pré-termo	11,0	55,0	<b>27,2; 98,4</b>	<b>47,4</b>	<b>79,0</b>	<b>59,3; 116,5</b>	19,7	39,4	<b>24,3; 60,6</b>	78,1	<b>60,1</b>	<b>47,2; 76,8</b>

AIG: adequado para idade gestacional; IC95%: intervalo de 95% de confiança; PIG: pequeno para idade gestacional; RR: risco relativo.

Fonte: Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos e Sistema de Informações sobre Mortalidade da Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (bases de dados cedidas em junho de 2022 em formato digital físico - CD-ROM).

Nota: baixo peso ao nascer (< 2.500g), não baixo peso ao nascer (≥ 2.500g); pré-termo (< 37 semanas), termo (≥ 37 semanas).

A sobrevivência neonatal foi superior a 92% na coorte de nascidos vivos. As proporções de sobrevida dos recém-nascidos com e sem baixo peso, foram, respectivamente, 94,74% (IC95%: 94,32; 95,13) e 99,85% (IC95%: 99,82; 99,86); pré-termo e termo, 95,41% (IC95%: 95,05; 95,75) e 99,85% (IC95%: 99,83; 99,87) e PIG e AIG, 98,66% (IC95%: 98,41; 98,87) e 99,55% (IC95%: 99,52; 99,59). A menor diferença de sobrevida estimada foi entre nascidos vivos AIG e PIG (0,84%), e cerca de 5% entre nascidos vivos termo e pré-termo e não baixo peso ao nascer e baixo peso. Quando combinadas as três condições, observam-se reduções significativas da sobrevida neonatal, principalmente para os recém-nascidos baixo peso ao nascer pré-termo, tanto para AIG quanto PIG, sendo esta última a com menor sobrevivência, quando comparada aos recém-nascidos AIG não baixo peso ao nascer e termo ( $p < 0,001$ ). A Figura 2 mostra a sobrevida dos fenótipos. Somente nos dois primeiros dias de vida, nascidos vivos baixo peso ao nascer PIG pré-termo tiveram sobrevida superior aos nascidos vivos baixo peso ao nascer AIG pré-termo, embora os valores fossem próximos. A partir de então, os valores de sobrevida distanciam-se, sendo sempre superiores para os baixo peso ao nascer AIG pré-termo (Figura 2).

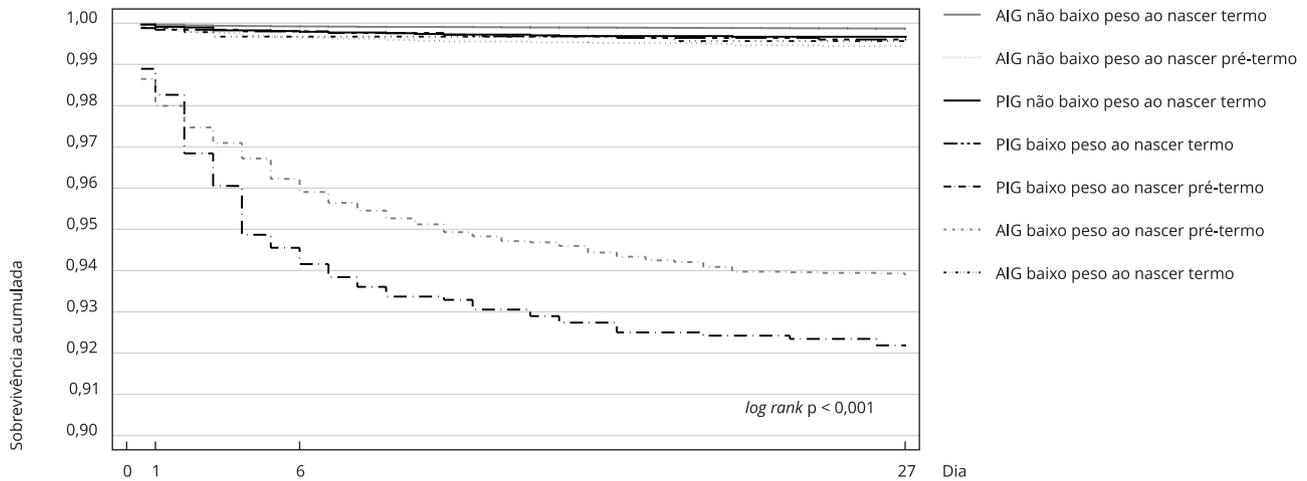
## Discussão

Na coorte de nascidos vivos do Estado do Rio de Janeiro, em 2021, excluindo anomalias congênitas, a prevalência de prematuridade foi de 9,8%; de baixo peso ao nascer, 6,8%, e de PIG, 5,5%. O risco de morte neonatal foi mais influenciado pela prematuridade que pela restrição de crescimento fetal, independentemente dos fenótipos analisados. O maior risco de morte neonatal se deu na combinação das três condições – nascido vivo baixo peso ao nascer, PIG e pré-termo.

Foi observada uma prevalência de recém-nascidos PIG (sem critério de exclusão e usando a curva Intergrowth) igual ao do presente estudo, na coorte de gestantes de 2009 a 2012, na capital fluminense<sup>25</sup>. No entanto, a distribuição proporcional dos fenótipos difere de estudos no nível nacional, que estimaram valores maiores para baixo peso ao nascer e PIG e semelhante para prematuridade<sup>9,15</sup>. O estudo de Souza et al.<sup>15</sup> usou dados do *Nascer no Brasil*, inquérito com base em prontuários hospitalares, entre 2011 e 2012, e estimou a adequação do peso para idade gestacional por uma curva gerada com os próprios dados, sem utilizar critério de exclusão de nascidos vivos. Já Paixão et al.<sup>9</sup> avaliaram dados do SINASC e do SIM, no período de 2011 a 2018, usando a curva Intergrowth (≥ 24 e < 43 semanas) e excluindo nascidos vivos com pesos considerados implausíveis (< 350g ou > 6.500g).

**Figura 2**

Curva de sobrevivência acumulada neonatal segundo os fenótipos baseados na adequação de peso para idade gestacional e na presença de prematuridade e baixo peso ao nascer. Coorte de nascidos vivos de 2021, Estado do Rio de Janeiro, Brasil.



AIG: adequado para idade gestacional; PIG: pequeno para idade gestacional.

Nota: baixo peso ao nascer (< 2.500g), não baixo peso ao nascer ( $\geq$  2.500g); pré-termo (< 37 semanas), termo ( $\geq$  37 semanas).

Aplicando os critérios de Paixão et al.<sup>9</sup> aos dados da coorte de 2021 do presente estudo, as prevalências de prematuridade, baixo peso, e PIG aumentariam para 10,4%, 8,4%, e 6,7%, respectivamente (dados não apresentados nas tabelas) – mas ainda seriam um pouco diferentes, sugerindo que alguns fatores (populacionais, provavelmente) interferem na distribuição dos fenótipos. Na coorte de nascidos vivos brasileiros de gravidez única, sem anomalia congênita e extremamente pobres (2012/2015)<sup>16</sup>, a prevalência de PIG (Intergrowth) foi maior: 7,8%. O predomínio da prematuridade sobre o baixo peso no perfil dos recém-nascidos confirma o que já havia sido observado em Pelotas (Rio Grande do Sul) e na Argentina, no início dos anos 2000<sup>26</sup>. Também foi semelhante a constituição dos nascidos vivos de baixo peso ao nascer, totalizando 70% de pré-termo.

Entre os fatores que podem afetar a comparabilidade de estudos dos fenótipos, encontram-se os populacionais e os metodológicos. A distribuição populacional de faixas de idade gestacional, peso ao nascer e restrição de crescimento fetal varia entre países e entre regiões de um mesmo país<sup>8,10,11,12,26,27</sup>. No estudo do *Child Health Epidemiology Reference Group SGA – Preterm Birth Working Group*, a prevalência do fenótipo baixo peso ao nascer, pré-termo e PIG foi de 0,7% na América Latina, 1,6% na África e 2,3% na Ásia<sup>27</sup>. Quanto às escolhas metodológicas, os fatores abrangem diferentes abordagens diagnósticas da idade gestacional<sup>28</sup>, diferentes curvas para avaliar adequação do peso para idade gestacional<sup>22,29,30</sup>, tipo de base do estudo – populacional ou hospitalar –, critérios de inclusão e exclusão dos recém-nascidos (principalmente de risco, como gemelares e aqueles portadores de malformações congênitas, que costumam apresentar mais frequentemente baixo peso, prematuridade e restrição do crescimento fetal)<sup>31,32,33</sup>. Deve ser lembrado que, no Brasil, a grande maioria dos partos ocorre em hospitais; portanto, este fator pesaria menos para estudos nacionais<sup>15</sup>.

Embora as prevalências no Estado do Rio de Janeiro tenham sido diferentes daquelas do estudo de Paixão et al.<sup>9</sup>, ambas utilizando percentis do Intergrowth, porém com restrições de peso dos recém-nascidos distintas – respectivamente, inferior a 500g e 350g –, o comportamento de cada fenótipo em relação à mortalidade foi bem semelhante. Destacou-se, no grupo de nascidos vivos baixo peso ao nascer a termo, a maior taxa de mortalidade dos AIG, comparados aos PIG. Isso pode ser explicado pela diferença das idades gestacionais: embora todos fossem a termo, o grupo de AIG era composto apenas

por nascidos vivos termo precoce (37 semanas) e tinha em média uma semana a menos que o grupo PIG (Material Suplementar: [https://cadernos.ensp.fiocruz.br/static//arquivo/supl-ept231022\\_7443.pdf](https://cadernos.ensp.fiocruz.br/static//arquivo/supl-ept231022_7443.pdf)). Recém-nascidos a termo precoces têm maior risco de morbidade e mortalidade, quando comparados aos recém-nascidos a termo com idade gestacional superior a 39 semanas (não precoce)<sup>34</sup>.

Em países africanos, a prematuridade isolada ou combinada com a restrição do crescimento fetal apresentou maior risco de mortalidade infantil, principalmente no componente neonatal<sup>6,7</sup>. Wilcox et al.<sup>21</sup> testaram a validade do baixo peso, da prematuridade e do PIG separadamente para predição da mortalidade neonatal, a partir da estimativa da área abaixo da curva ROC, e concluíram que somente a variável prematuridade apresentou uma boa performance para identificação de recém-nascidos de risco. Na coorte de nascidos vivos dinamarqueses de gravidez única, peso  $\geq 500\text{g}$  e  $\geq 22$  semanas de gestação (1981 a 2015), foi avaliada a hipótese de efeito mediador das variáveis peso e idade gestacional na associação entre a baixa escolaridade materna e a mortalidade neonatal. Mesmo na posição mediana, o nascimento pré-termo pareceu ter maior influência que a restrição do crescimento fetal<sup>35</sup>.

A concentração de óbitos de recém-nascidos com fenótipos de maior risco no componente precoce da mortalidade neonatal do presente estudo corrobora o padrão nacional da coorte retrospectiva de nascidos vivos seguidos por mais tempo, até 5 anos incompletos (2011 a 2018)<sup>9</sup>. Em concordância com nossos resultados, o maior impacto na sobrevida neonatal ocorreu na presença de baixo peso, restrição do crescimento fetal e prematuridade, seguido da combinação fenotípica baixo peso, AIG e pré-termo<sup>9</sup>. Na Etiópia, com a inclusão apenas de nascidos vivos de baixo peso ao nascer, Debere et al.<sup>36</sup> mostraram que o maior contingente de óbitos foi o do fenótipo pré-termo e PIG e, discordante dos nossos resultados, a sobrevida foi menor entre os baixo peso ao nascer PIG a termo do que entre os baixo peso ao nascer PIG pré-termo. Porém, no estudo etíope<sup>36</sup>, são descritas dificuldades em estimar a idade gestacional, tendo ocorrido 12% de perdas por ausência desta informação. Nos dois estudos citados, também foram utilizadas a curva Intergrowth e o método Kaplan-Meier para estimativa de sobrevida<sup>9,36</sup>.

Embora não seja o foco principal do estudo, é importante comentar que as condições de maior vulnerabilidade sociodemográfica estiveram presentes nos três desfechos. Adolescência e baixa escolaridade se relacionaram mais com a restrição de crescimento fetal em bebês a termo, de forma compatível com estudos em outros países de baixa e média renda<sup>37,38</sup>. A idade materna mais avançada destacou-se em nascidos vivos pré-termo, conforme estudo no Município do Rio de Janeiro<sup>19</sup>. Cor preta e pré-natal inadequado foram frequentes na combinação extrema (PIG pré-termo) – resultado esperado, pois ambos são fatores corroborados para essas condições. Porém, esses resultados não foram ajustados, e os fatores não podem ser assumidos como determinantes.

O estudo apresentou algumas limitações por perdas, devido à ausência de informação ou inconsistências do peso para idade gestacional. Uma possível falta de acurácia de mensuração, particularmente da idade gestacional<sup>39</sup> e a possível subestimação de PIG com o uso da curva Intergrowth, quando comparada a outras curvas de crescimento<sup>40,41</sup>, podem ter levado à imprecisão de alguns fenótipos analisados. Vale destacar que outros estudos identificam que, apesar das restrições desta curva, os resultados de acurácia para predizer mortalidade neonatal, comparados aos de outras curvas, são semelhantes<sup>42,43</sup>.

Como ponto forte do estudo, destacamos a representatividade dos resultados, considerando-se a reconstituição da coorte de nascidos vivos a partir dos dados disponibilizados nos sistemas de informação de saúde, que apresentam boa cobertura nacional e, em particular, no Estado do Rio de Janeiro<sup>39</sup>. Adicionalmente, a curva de crescimento fetal Intergrowth é universal e propicia maior especificidade na classificação dos recém-nascidos, segundo adequação do peso ao nascer por idade gestacional, resultando em uma frequência menor de falsos nascidos vivos PIG<sup>40</sup>.

Concluindo, as prevalências estimadas das condições de risco de morte neonatal baixo peso, PIG e prematuridade mostraram valores menores que os encontrados outros estudos, em parte devido às nuances metodológicas. Adicionalmente, diferenças populacionais podem ter contribuído com várias combinações fenotípicas, como relatado em outros estudos<sup>26,27</sup>.

Os fenótipos resultantes da combinação dessas condições identificaram crianças mais vulneráveis no presente estudo, destacando a influência da prematuridade. A restrição do crescimento fetal e a prematuridade compartilham causas e consequências, e estão interligadas na determinação do baixo peso e, conseqüentemente, da morbidade e mortalidade neonatal<sup>27,44,45</sup>. Há diferenças no perfil dos

neonatos de risco, segundo a distribuição destas condições, o que pode demandar diferentes intervenções<sup>27</sup>. Na população estudada, a menor sobrevida foi na presença das três condições; mas a prematuridade, independentemente da presença de restrição do crescimento fetal, mostrou maior magnitude, reforçando a sua validade enquanto preditor da morte neonatal<sup>21</sup>, e a necessidade de sua prevenção para uma maior redução da mortalidade neonatal no Estado do Rio de Janeiro.

### Colaboradores

P. L. Kale contribuiu para a concepção do estudo, análise e interpretação dos dados, redação e revisão e aprovou a versão final do manuscrito. S. C. Fonseca contribuiu para a concepção do estudo, análise e interpretação dos dados, redação e revisão e aprovou a versão final do manuscrito.

### Informações adicionais

ORCID: Pauline Lorena Kale (0000-0001-5439-9158); Sandra Costa Fonseca (0000-0001-5493-494X).

### Referências

1. United Nations Children's Fund. Every child alive: the urgent need to end newborn deaths. Geneva: United Nations Children's Fund; 2018.
2. van der Kooy J, Birnie E, Valentine NB, de Graaf JP, Denktas S, Steegers EAP, et al. Quality of perinatal care services from the user's perspective: a Dutch study applies the World Health Organization's responsiveness concept. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017; 17:327.
3. Ravelli ACJ, Eskes M, van der Post JAM, Abu-Hanna A, Groot CJM. Decreasing trend in preterm birth and perinatal mortality, do disparities also decline? *BMC Public Health* 2020; 20:783.
4. Ashorn P, Black RE, Lawn JE, Ashorn U, Klein N, Hofmeyr J, et al. The Lancet small vulnerable newborn series: science for a healthy start. *Lancet* 2020; 396:743-5.
5. Cao G, Liu J, Liu M. Global, regional, and national incidence and mortality of neonatal preterm birth, 1990-2019. *JAMA Pediatr* 2022; 176:787-96.
6. Garcia-Basteiro AL, Quintó L, Macete E, Bardají A, González R, Nhacolo A, et al. Infant mortality, and morbidity associated with preterm and small-for-gestational-age births in Southern Mozambique: a retrospective cohort study. *PLoS One* 2017; 12:e0172533.
7. Sania A, Smith ER, Manji K, Duggan C, Masanja H, Kisenge R, et al. Neonatal and infant mortality risk associated with preterm and small for gestational age births in Tanzania: individual level pooled analysis using the Inter-growth standard. *J Pediatr* 2018; 192:66-72. e4.
8. Lee AC, Kozuki N, Cousens S, Stevens GA, Blencowe H, Silveira MF, et al. Estimates of burden and consequences of infants born small for gestational age in low- and middle-income countries with INTERGROWTH-21st standard: analysis of CHERG datasets. *BMJ* 2017; 358:j3677.

9. Paixão ES, Blencowe H, Falcão IR, Ohuma EO, Rocha ADS, Alves FJO, et al. Risk of mortality for small newborns in Brazil, 2011-2018: a national birth cohort study of 17.6 million records from routine register-based linked data. *Lancet Reg Health Am* 2021; 3:100045.
10. Blencowe H, Krusevec J, de Onis M, Black RE, An X, Stevens GA, et al. National, regional, and worldwide estimates of low birthweight in 2015, with trends from 2000: a systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2019; 7:e849-60.
11. World Health Organization. UNICEF-WHO low birthweight estimates: levels and trends 2000-2015. Geneva: World Health Organization; 2019.
12. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health* 2019; 7:e37-46.
13. Villar J, Ariff S, Gunier RB, Ramachandran T, Rauch S, Kholin A, et al. Maternal and neonatal morbidity and mortality among pregnant women with and without COVID-19 infection: the INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatr* 2021; 175:817-26.
14. Vaccaro C, Mahmoud F, Aboulatta L, Aloud B, Eltonsy S. The impact of COVID-19 first wave national lockdowns on perinatal outcomes: a rapid review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2021; 21:676.
15. Souza RT, Vieira MC, Esteves-Pereira AP, Domingues RMSM, Moreira MEL, Cunha Filho EV, et al. Risk stratification for small for gestational age for the Brazilian population: a secondary analysis of the Birth in Brazil study. *Sci Rep* 2020; 10:14725.
16. Falcão IR, Ribeiro-Silva RC, Almeida MF, Fiacccone RL, Silva NJ, Paixão ES, et al. Factors associated with small- and large-for-gestational-age in socioeconomically vulnerable individuals in the 100 Million Brazilian Cohort. *Am J Clin Nutr* 2021; 114:109-16.
17. Barros FC, Rabello Neto DL, Villar J, Kennedy SH, Silveira MF, Diaz-Rossello JL, et al. Caesarean sections and the prevalence of preterm and early-term births in Brazil: secondary analyses of national birth registration. *BMJ Open* 2018; 8:e021538.
18. Kale PL, Fonseca SC. Mortalidade neonatal específica por idade e fatores associados na coorte de nascidos vivos em 2021, no estado do Rio de Janeiro, Brasil. *Rev Bras Epidemiol* 2022; 25:e220038.
19. Rocha NM, Kale PL, Fonseca SC, Brito AS. *Near miss* e mortalidade neonatal e fatores associados: estudo de coorte de nascimentos do município do Rio de Janeiro, RJ. 2021. *Rev Paul Pediatr* 2023; 41:e2021302.
20. Bendix I, Miller SL, Winterhager E. Editorial: causes and consequences of intrauterine growth restriction. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11:205.
21. Wilcox AJ, Cortese M, McConaughy DR, Moster D, Basso O. The limits of small-for-gestational-age as a high-risk category. *Eur J Epidemiol* 2021; 36:985-91.
22. Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet* 2014; 384:857-68.
23. Villar J, Giuliani F, Fenton TR, Ohuma EO, Cheikh Ismail L, Kennedy SH. INTERGROWTH-21st very preterm size at birth reference charts. *Lancet* 2016; 387:844-5.
24. Gordis L. The natural history of disease: ways of expressing the prognosis. In: Gordis L, editor. *Epidemiology*. 5th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Elsevier; 2014. p. 116-37.
25. Farias DR, Poston L, Franco-Sena AB, Moura da Silva AA, Pinto T, Oliveira LC, et al. Maternal lipids and leptin concentrations are associated with large-for-gestational-age births: a prospective cohort study. *Sci Rep* 2017; 7:804.
26. Barros FC, Barros AJ, Villar J, Matijasevich A, Domingues MR, Victora CG. How many low birthweight babies in low- and middle-income countries are preterm? *Rev Saúde Pública* 2011; 45:607-16.
27. Kozuki N, Katz J, Clermont A, Walker N; Child Health Epidemiology Reference Group SGA – Preterm Birth Working Group. New option in the Lives Saved Tool (LiST) allows for the conversion of prevalence of small-for-gestational-age and preterm births to prevalence of low birth weight. *J Nutr* 2017; 147:2141S-6S.
28. Vitral GLN, Romanelli RMC, Leonel TA, Souza Gaspar J, Aguiar RALP, Reis ZSN. Influence of different methods for calculating gestational age at birth on prematurity and small for gestational age proportions: a systematic review with meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2023; 23:106.
29. Gordijn SJ, Beune IM, Ganzevoort W. Building consensus and standards in fetal growth restriction studies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018; 49:117-26.
30. Estañ-Capell J, Alarcón-Torres B, Miró-Pedro M, Martínez-Costa C. Differences when classifying small for gestational age preterm infants according to the growth chart applied. *Am J Perinatol* 2023; [Online ahead of print].
31. Luz GDS, Karam SM, Dumith SC. Congenital anomalies in Rio Grande do Sul State: a time series analysis. *Rev Bras Epidemiol* 2019; 22:e190040.
32. Vanassi BM, Parma GC, Magalhães VS, Santos ACCD, Iser BPM. Congenital anomalies in Santa Catarina: case distribution and trends in 2010-2018. *Rev Paul Pediatr* 2021; 40:e2020331.
33. Esteves-Pereira AP, Cunha AJLA, Nakamura-Pereira M, Moreira ME, Domingues RMSM, Viellas EF, et al. Twin pregnancy and perinatal outcomes: data from “Birth in Brazil Study”. *PLoS One* 2021; 16:e0245152.

34. Delnord M, Zeitlin J. Epidemiology of late preterm and early term births: an international perspective. *Semin Fetal Neonatal Med* 2019; 24:3-10.
35. Yu Y, Liew Z, Wang A, Arah OA, Li J, Olsen J, et al. Mediating roles of preterm birth and restricted fetal growth in the relationship between maternal education and infant mortality: a Danish population-based cohort study. *PLoS Med* 2019; 16:e1002831.
36. Debere MK, Haile Mariam D, Ali A, Mekasha A, Chan GJ. Survival status and predictors of mortality among low-birthweight neonates admitted to KMC units of five public hospitals in Ethiopia: frailty survival regression model. *PLoS One* 2022; 17:e0276291.
37. Muhihi A, Sudfeld CR, Smith ER, Noor RA, Mshamu S, Briegleb C, et al. Risk factors for small-for-gestational-age and preterm births among 19,269 Tanzanian newborns. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016; 16:110.
38. Ota E, Ganchimeg T, Morisaki N, Vogel JP, Pileggi C, Ortiz-Panozo E, et al. Risk factors and adverse perinatal outcomes among term and preterm infants born small-for-gestational-age: secondary analyses of the WHO Multi-Country Survey on Maternal and Newborn Health. *PLoS One* 2014; 9:e105155.
39. Szwarcwald CL, Leal MC, Esteves-Pereira AP, Almeida WS, Frias PG, Damacena GN, et al. Avaliação das informações do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC), Brasil. *Cad Saúde Pública* 2019; 35:e00214918.
40. Kale PL, Lordelo CVM, Fonseca SC, Silva KS, Lobato JCP, Costa AJL, et al. Adequação do peso ao nascer para idade gestacional de acordo com a curva INTERGROWTH-21ste fatores associados ao pequeno para idade gestacional. *Cad Saúde Colet (Rio J.)* 2018; 26:391-9.
41. Hocquette A, Durox M, Wood R, Klungsoyr K, Szamotulska K, Berrut S, et al. International versus national growth charts for identifying small and large-for-gestational age newborns: a population-based study in 15 European countries. *Lancet Reg Health Eur.* 2021; 8:100167.
42. Choi SKY, Gordon A, Hilder L, Henry A, Hyett JA, Brew BK, et al. Performance of six birthweight and estimated-fetal-weight standards for predicting adverse perinatal outcome: a 10-year nationwide population-based study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021; 58:264-77.
43. Cardoso VC, Grandi C, Silveira RC, Duarte JLB, Viana MCFB, Ferreira DMLM, et al. Growth phenotypes of very low birth weight infants for prediction of neonatal outcomes from a Brazilian cohort: comparison with INTERGROWTH. *J Pediatr (Rio J.)* 2023; 99:86-93.
44. Baud O, Berkane N. Hormonal changes associated with intra-uterine growth restriction: impact on the developing brain and future neurodevelopment. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10:179.
45. Vidal Jr. MS, Lintao RCV, Severino MEL, Tantengco OAG, Menon R. Spontaneous preterm birth: Involvement of multiple fetomaternal tissues and organ systems, differing mechanisms, and pathways. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13:1015622.

## Abstract

*Intrauterine growth restriction and prematurity determine low birth weight. The combination of the three conditions results in different neonatal phenotypes that interfere with child survival. Neonatal prevalence, survival and mortality were estimated according to neonatal phenotypes in the cohort of live births in 2021 in the state of Rio de Janeiro, Brazil. In this study, live births of multiple pregnancies, with congenital anomalies and inconsistencies in the information of weight and gestational age were excluded. The Intergrowth curve was used to classify weight adequacy. Mortality (< 24 hours, 1-6 and 7-27 days) and survival (Kaplan-Meier) were estimated. In total, 6.8%, 5.5%, and 9.5% of the 174,399 live births were low birth weight, small for gestational age (SGA), and premature, respectively. Considering low birth weight live births, 39.7% were SGA and 70% were premature. The neonatal phenotypes were heterogeneous according to maternal, delivery, pregnancy, and newborn characteristics. The mortality rate per 1,000 live births was high for low birth weight premature newborns, both SGA (78.1) and AGA (adequate for gestational age: 61.1), at all specific ages. Reductions in the survival rate were observed when comparing non-low birth weight and AGA term live births. The estimated prevalence values were lower than those of other studies, partly due to the exclusion criteria adopted. The neonatal phenotypes identified children who were more vulnerable and at higher risk of death. Prematurity contributed more to mortality than SGA, and its prevention is necessary to reduce neonatal mortality in the state of Rio de Janeiro.*

*Premature Infant; Low Birth Weight; Gestational Age; Early Neonatal Mortality; Survival Analysis*

## Resumen

*La restricción del crecimiento intrauterino y la prematuridad determinan el bajo peso al nacer, y la combinación de las tres condiciones da como resultado diferentes fenotipos neonatales que interfieren en la supervivencia infantil. Se estimó la prevalencia, supervivencia y mortalidad neonatal según los fenotipos neonatales, en la cohorte de nacidos vivos en 2021 en el Estado de Rio de Janeiro, Brasil. Se excluyeron nacidos vivos de embarazo múltiple, con anomalía congénita y con inconsistencias en la información sobre el peso y edad gestacional. Se utilizó la curva Intergrowth para clasificar la adecuación de peso, y se estimó la mortalidad (< 24 horas, 1-6 y 7-27 días) y supervivencia (Kaplan-Meier). De los 174.399 nacidos vivos, 6,8%, 5,5% y 9,5% fueron, respectivamente, bajo peso al nacer, pequeños para la edad gestacional (PIG) y prematuros. Entre los nacidos vivos con bajo peso al nacer, el 39,7% eran PIG y el 70% prematuros. Los fenotipos neonatales fueron heterogéneos según las características maternas, del parto, del embarazo y del recién nacido. La tasa de mortalidad por 1.000 nacidos vivos fue alta para los neonatos bajo peso al nacer prematuros, tanto PIG (78,1) como AIG (apropiado para la edad gestacional: 61,1), en todas las edades específicas. Hubo reducciones significativas en la supervivencia en comparación con el término AIG bajo peso al nacer nos nacidos vivos. Las prevalencias estimadas mostraron valores inferiores a los de otros estudios, en parte debido a los criterios de exclusión adoptados. Los fenotipos neonatales identificó a los niños más vulnerables y con mayor riesgo de muerte. La prematuridad contribuyó más a la mortalidad que la condición PIG, y su prevención es necesaria para reducir la mortalidad neonatal en el Estado de Rio de Janeiro.*

*Prematuridad; Recién-Nacido de Bajo Peso; Edad Gestacional; Mortalidad Neonatal Precoz; Análisis de Supervivencia*

Recebido em 03/Dez/2022

Versão final rerepresentada em 27/Fev/2023

Aprovado em 23/Mar/2023