

Sobrevida e morbidade em prematuros com menos de 32 semanas de gestação na região central do Brasil

Survival and morbidity of premature babies with less than 32 weeks of gestation in the central region of Brazil

Artigo Original

Palavras-chave

Prematuro
Sobrevida
Lesão cerebral
Morbidade
Brasil

Keywords

Infant, premature
Survivorship (Public Health)
Brain injuries
Morbidity
Brazil

Resumo

OBJETIVO: Avaliar a sobrevida e complicações associadas à prematuridade em recém-nascidos com menos de 32 semanas. **MÉTODOS:** Estudo prospectivo do tipo coorte. Foram incluídos os nascidos vivos, com idade gestacional entre 25 semanas e 31 semanas e 6 dias, sem anomalias congênitas admitidos em UTI Neonatal, entre 1º de agosto de 2009 e 31 de outubro de 2010. Os recém-nascidos foram estratificados em três grupos: G25, 25 a 27 semanas e 6 dias; G28, 28 a 29 semanas e 6 dias; G30, 30 a 31 semanas e 6 dias, e acompanhados até 28 dias. Foram avaliadas a sobrevida aos 28 dias e a morbidade associadas à prematuridade. Para análise dos resultados, utilizou-se o teste do χ^2 , análise de variância, teste de Kruskal-Wallis, razão de risco com intervalo de confiança (IC) e regressão logística múltipla, com significância em 5%. **RESULTADOS:** A coorte compreendeu 198 prematuros, sendo G25=59, G28=43 e G30=96. O risco de óbito foi significativamente maior em G25 e G28, em relação ao G30 (RR=4,1; IC95% 2,2-7,6 e RR=2,8; IC95% 1,4-5,7). A sobrevida encontrada foi, respectivamente, 52,5, 67,4 e 88,5%. A partir da 26ª semana e peso ≥ 700 g, a sobrevida foi superior a 50%. A morbidade foi inversamente proporcional à idade gestacional, exceto para enterocolite necrosante e leucomalácia, que não diferiram entre os grupos. A análise de regressão logística mostrou que a hemorragia pulmonar (OR=3,3; IC95% 1,4-7,9) e a síndrome do desconforto respiratório (OR=2,5; IC95% 1,1-6,1) foram fatores independentes de risco para óbito. Houve predomínio das lesões cerebrais hemorrágicas graves em G25. **CONCLUSÕES:** Sobrevida superior a 50% ocorreu a partir da 26ª semana de gravidez e peso ≥ 700 g. A hemorragia pulmonar e a síndrome do desconforto respiratório foram preditores independentes de óbito. Há necessidade de identificar e instituir práticas para melhorar a sobrevida de prematuros extremos.

Abstract

PURPOSE: To evaluate the survival and complications associated with prematurity of infants with less than 32 weeks of gestation. **METHODS:** It was done a prospective cohort study. All preterm infants with a gestational age between 25 and 31 weeks and 6 days, born alive without congenital anomalies and admitted to the NICU between August 1st, 2009 and October 31st, 2010 were included. Newborns were stratified into three groups: G25, 25 to 27 weeks and 6 days; G28, 28 to 29 weeks and 6 days; G30, 30 to 31 weeks and 6 days, and they were followed up to 28 days. Survival at 28 days and complications associated with prematurity were evaluated. Data were analyzed statistically by χ^2 test, analysis of variance, Kruskal-Wallis test, odds ratio with confidence interval (CI) and multiple logistic regression, with significance set at 5%. **RESULTS:** The cohort comprised 198 preterm infants (G25=59, G28=43 and G30=96). The risk of death was significantly higher in G25 and G28 compared to G30 (RR=4.14, 95%CI 2.23-7.68 and RR=2.84, 95%CI: 1.41-5.74). Survival was 52.5%, 67.4% and 88.5%, respectively. Survival was greater than 50% in preterm >26 weeks and birth weight ≥ 700 g. Neonatal morbidity was inversely proportional to gestational age, except for necrotizing enterocolitis and leukomalacia, which did not differ among groups. Logistic regression showed that pulmonary hemorrhage (OR=3.3, 95%CI 1.4-7.9) and respiratory distress syndrome (OR=2.5, 95%CI 1.1-6.1) were independent risk factors for death. There was a predominance of severe hemorrhagic brain lesions in G25. **CONCLUSION:** Survival above 50% occurred in infants with a gestational age of more than 26 weeks and ≥ 700 g birth weight. Pulmonary hemorrhage and respiratory distress syndrome were independent predictors of neonatal death. It is necessary to identify the best practices to improve the survival of extreme preterm infants.

Correspondência

Márcia Pimentel de Castro
Hospital Regional da Asa Sul
Unidade de Neonatologia
Avenida L2 Sul – Quadra 608 – Módulo A
CEP: 70000-000
Brasília (DF), Brasil

Recebido

08/12/2011

Aceito com modificações

27/02/2012

Trabalho realizado na Maternidade do Hospital Regional da Asa Sul, Maternidade Escola da Faculdade de Medicina da Escola Superior de Ciências da Saúde da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal – Brasília (DF), Brasil.

¹ Faculdade de Medicina da Escola Superior de Ciências da Saúde – ESCS – Brasília (DF), Brasil; Hospital Regional da Asa Sul – HRAS – Brasília (DF), Brasil.

² Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP – Botucatu (SP), Brasil.

³ Faculdade de Medicina da Escola Superior de Ciências da Saúde – ESCS – Brasília (DF), Brasil; Hospital Regional da Asa Sul – HRAS – Brasília (DF), Brasil.

Conflito de interesses: não há.

Introdução

A discussão sobre a oferta de tratamento intensivo a recém-nascidos (RN) extremamente imaturos, ou com alto risco de sequelas neurológicas, tem ocorrido há décadas, porém vários aspectos permanecem controversos¹. Com o aprimoramento das tecnologias de suporte avançado de vida, o limite de viabilidade tem sido desviado para idade gestacional (IG) cada vez mais baixa, passando da 30^a a 31^a semanas, na década de 1960, para 23^a a 24^a semanas, na última década^{2,3}. Apesar da progressiva melhora na sobrevida de prematuros, a taxa de sequelas tem se mantido relativamente constante, indicando que o número absoluto de crianças com sequelas secundárias ao nascimento prematuro está crescendo^{4,5}. Ainda são escassos os estudos prognósticos relatando acompanhamento de prematuros extremos, em longo prazo⁶. Assim, médicos e pais enfrentam incertezas quando precisam tomar decisões sobre o tratamento e o suporte a ser oferecido aos prematuros menores do que 32 semanas e de muito baixo peso.

Esse tema desperta vários questionamentos pelo alto risco de morte e morbidade futura nessa população, constituindo um dos mais importantes dilemas em perinatologia⁷. Os dados sobre mortalidade variam muito entre países, estados e serviços, provavelmente devido a diferentes definições, formas de registro e atitudes adotadas pelos obstetras e neonatologistas. Por um lado, essas limitações podem mascarar as reais taxas de mortalidade e precisam ser analisadas com cuidado. Por outro, sabe-se que prematuros extremos, embora representem apenas 1 a 2% dos nascimentos, são responsáveis por um terço das mortes perinatais⁸. Prematuridade é um dos principais fatores de risco para mortalidade neonatal. A chance de óbito em RN, na 25^a semana de gestação, chega a ser 32 vezes maior do que na 31^a semana⁹.

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

Sabe-se que grande parte dos prejuízos ao desenvolvimento neurológico é consequência de lesões cerebrais originadas no período neonatal e que a maioria delas pode ser identificada por meio de ultrassonografia cerebral. O diagnóstico de lesões cerebrais, identificadas por meio do exame realizado no período neonatal, tem sido de grande utilidade para prever o prognóstico futuro de prematuros¹⁰. A leucomalácia periventricular (LPV) constitui um dos principais eventos associados a mau prognóstico neurológico, é a causa mais comum de paralisia cerebral em prematuros e está associada, entre outros fatores, à rotura

prematura de membranas e infecção perinatal^{11,12}. Em estudo multicêntrico da Rede Vermont Oxford, a leucomalácia cística periventricular e a hemorragia intraventricular grave (graus III e IV) foram as principais características associadas às sequelas graves, em longo prazo¹³.

A IG e o desenvolvimento neurológico estão intimamente relacionados, de tal forma que os piores desfechos têm sido descritos para os RN mais imaturos. Entretanto, o padrão de sequelas neurológicas depende do tipo de lesão cerebral encontrada. O maior risco de lesões e sequelas neurológicas em RN com menos de 28 semanas é devido à maior frequência de lesões hemorrágicas nesse grupo, ao passo que leucomalácia cística, usualmente, ocorre em RN mais maduros¹⁴.

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

Métodos

Estudo prospectivo de coorte, no qual todos os RN prematuros, com IG entre 25 e 31 semanas e 6 dias, sem malformações maiores, nascidos vivos na Maternidade do Hospital Regional da Asa Sul (HRAS), em Brasília, e internados na UTI neonatal desse Hospital, no período de 1º de novembro de 2009 a 31 de outubro de 2010 foram incluídos. Os critérios de exclusão foram: prematuros transferidos diretamente da sala de parto para outro Serviço, bem como os óbitos constatados em sala de parto.

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

Os RNs foram estratificados em três faixas de IG, constituindo 3 grupos: G25, IG entre 25 e 27 semanas e 6 dias; G28, 28 a 29 semanas e 6 dias; G30, 30 a 31 semanas e 6 dias. Essa estratificação corresponde a pontos de corte para análise de nascidos vivos. Optou-se por avaliar o RN a partir da 25^a semana de IG, a fim de que a mortalidade não fosse afetada por diferentes políticas de reanimação em sala de parto, o que certamente ocorre abaixo desse limite de IG.

As variáveis independentes analisadas incluíram os dados gestacionais, obtidos das anotações obstétricas e confirmados pós-parto: realização de pré-natal (>2 consultas para partos prematuros), rotura prematura e prolongada de

membranas (rotura de membranas amnióticas antes do início do trabalho de parto e com duração >24 h), infecção materna (corioamnionite clínica ou infecção urinária periparto), uso de esteroide antenatal (\geq uma dose administrada antes do parto, independente do tipo de esteroide), gestação única ou múltipla, síndrome hipertensiva da gestação (independente do tipo), sofrimento fetal (centralização no ultrassom fetal com Doppler) e via de parto.

Os dados relacionados ao nascimento foram: IG definida pela melhor estimativa obstétrica, preferencialmente a data precisa da última menstruação, seguida por ultrassonografia obstétrica precoce (até a 18ª semana de gestação). Na impossibilidade desses dados, a IG foi estimada pelo exame do RN, realizado imediatamente após o nascimento ou em até 12 h, utilizando-se o método de New Ballard para prematuros de muito baixo peso¹⁵ e o método de Capurro, nos maiores que 1.500 g¹⁶; gênero; peso ao nascer e adequação do peso para a IG, conforme critério de Lubchenco et al.¹⁷ e Margotto¹⁸, a partir de 29 semanas; Apgar de 1º e 5º minutos; necessidade de reanimação e manobras utilizadas; uso de surfactante em sala de parto.

Quanto à evolução neonatal, foram incluídos: síndrome do desconforto respiratório (SDR) com diagnóstico clínico, radiológico e gasométrico, tempo de assistência ventilatória (*continuous positive airway pressure* – CPAP) nasal e/ou ventilação mecânica), escape aéreo, hemorragia pulmonar, persistência do canal arterial (PCA) com diagnóstico clínico ou ecocardiográfico, sepse precoce (<72 h de vida) ou tardia (\geq 72 h) e alterações cerebrais diagnosticadas à ultrassonografia de crânio.

O desfecho de interesse foi óbito ou sobrevivente aos 28 dias de vida, associado ou não à presença de complicações decorrentes da prematuridade, bem como as alterações encontradas à ultrassonografia cerebral. Foi feita análise comparativa do risco de óbito para os RN de menor IG (G25 e G28), associado à necessidade de reanimação em sala de parto e complicações secundárias à prematuridade, em relação ao grupo de RN mais maduros (G30).

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

Ultrassonografia de crânio foi realizada em todos os RN que sobreviveram até 7 dias de vida e repetida, pelo menos uma vez, até 28 dias nos que permaneceram internados nesse período. Foram analisados os achados do primeiro exame e o pior achado ecográfico dentre os demais exames realizados, sendo valorizadas as alterações com possíveis repercussões no prognóstico futuro dos pacientes, como leucomalácia cística (presença de pequenas cavidades próximas aos ventrículos laterais) e hemorragia intraventricular, classificada conforme os critérios de Papile et al.¹⁹ e considerada grave quando atingiu os graus III ou IV. O exame foi realizado

com equipamento Aloka SSD 2000 por dois neonatologistas especializados em diagnóstico por imagem, que são responsáveis pela avaliação rotineira dos RN pré-termo menores do que 34 semanas de gestação.

Os RN transferidos para outras Unidades Hospitalares de menor complexidade, antes de completarem 28 dias de vida, foram mantidos no estudo para avaliação da mortalidade; entretanto, não foi estudada a evolução clínica e achados ultrassonográficos dos mesmos. A mortalidade neonatal precoce ou tardia nesses pacientes foi investigada por meio de pesquisa realizada no Sistema de Informação sobre Mortalidades/Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal (SIM/SES-DF) bem como busca ativa nas diferentes Unidades hospitalares.

■ Análise estatística

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

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

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

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

As análises foram realizadas utilizando-se o *software Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) 16 e o nível de significância adotado foi de 5%.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição, sob o protocolo número 350/2009.

Resultados

No período do estudo, foram registrados 6.014 nascidos vivos na Maternidade do HRAS dos quais, 2.874 (47,6%) nascidos de parto vaginal, 3.106 (51,5%) de parto cesáreo e 49 (0,8%) sem informação. Do total de nascidos vivos, 795 (13,2%) foram classificados como RN pré-termos (IG <37 semanas)²⁰.

Dentre os prematuros, 198 (3,3%) foram menores do que 32 semanas de gestação e preencheram os critérios de inclusão no estudo. Não houve perda da coorte. Com a subdivisão dos RN por faixa de IG, os grupos ficaram assim

constituídos: G25, n=59 (29,8%); G28, n=43 (21,7%) e G30, n=96 (48,5%). As principais características gestacionais e de nascimento estão apresentadas na Tabela 1.

A média de idade materna, número de consultas de pré-natal, tempo de bolsa rota, presença de síndrome hipertensiva da gestação, sofrimento fetal e uso de corticoide antenatal não diferiram entre os grupos. Houve elevado percentual de gestantes adolescentes (19,2%). Em G25 o parto vaginal foi mais prevalente e corioamnionite foi significativamente mais frequente em comparação ao G30.

As medidas antropométricas dos RN diferiram entre os grupos, com os menores valores no grupo G25 e, também nesse grupo, a proporção de RN pequenos para a IG, bem como a necessidade de reanimação em sala de parto foram significativamente maiores do que nos demais. Destaca-se que ventilação com pressão positiva foi realizada em 54,2% dos RN no grupo G25. Necessidade de reanimação avançada em sala de parto (com massagem cardíaca ou uso de drogas) foi pouco frequente e não diferiu entre os grupos (Tabela 1).

A morbidade neonatal foi elevada, com frequência significativamente maior quanto menor a faixa de IG, exceto a ocorrência de pneumotórax, enterocolite necrosante e leucomalácia que não diferiu entre os grupos. Aos 28 dias de vida, mais da metade dos prematuros de G25 (50,8%) eram dependentes de oxigênio. A mortalidade neonatal foi significativamente maior em G25 e G28, em relação a G30 (Tabela 2).

O risco de óbito foi maior em G25 e G28 quando comparados a G30, com risco relativo – RR=4,1 (IC a 95% – IC95% 2,2–7,6) no primeiro grupo e RR=2,8 (IC95% 1,4–5,7) no segundo.

A Tabela 3 apresenta o risco de óbito associado à necessidade de reanimação ao nascer e às principais complicações da prematuridade, em G25 e G28, em comparação ao

grupo de maior IG. Enterocolite necrosante, SDR, sepse precoce, hemorragia pulmonar, hemorragia intraventricular grave e necessidade de reanimação ao nascimento, aumentaram significativamente o risco de óbito em G25 e em G28, o que não ocorreu com o pneumotórax, a sepse tardia e canal arterial patente.

Ao controlar a influência do peso ao nascer e da IG nas variáveis que se associaram ao óbito (SDR, sepse precoce, enterocolite necrosante, hemorragia pulmonar, hemorragia intraventricular graus III-IV, reanimação), a análise multivariada com regressão logística mostrou que apenas a hemorragia pulmonar (*odds ratio* – OR=3,3; IC95% 1,4–7,9; p=0,01) e a doença da membrana hialina (OR=2,5; IC95% 1,1–6,0; p=0,04) persistiram significativamente associadas ao óbito.

A proporção de sobrevivência por grupo estudado foi de 52,5% em G25, 67,4% em G28 e de 88,5% em G30.

A maior sobrevida ocorreu no grupo de maior IG; porém, há que se destacar a sobrevida superior a 50% na faixa de 25–27 semanas⁶. Ao se avaliar a proporção de sobrevivência por cada semana de IG, observou-se que o limite de viabilidade foi de 26 semanas; no entanto, quase metade (45,4%) dos RN com 25 semanas sobreviveram até 28 dias. A sobrevida dos RN com 31 semanas foi de 92%. Em relação ao peso, verificou-se que 57,5% dos RN de extremo baixo peso (<1.000 g) sobreviveram e a sobrevida aumentou de acordo com o aumento de peso ao nascer. Dentre os RN com peso ao nascer acima de 1.000 g, a grande maioria (82,4%) sobreviveu.

Destaca-se, ainda, a presença de complicações da prematuridade relacionadas ao prognóstico neurológico. Dentre as alterações encontradas ao exame de ultrassonografia cerebral, a hemorragia intraventricular grave foi frequente nos três grupos estudados, com predomínio em G25.

Tabela 1. Características demográficas e gestacionais dos grupos estudados segundo a idade gestacional no nascimento

	Grupo G25 (n=59)	Grupo 28 (n=43)	Grupo 30 (n=96)	Valor p
Idade materna em anos	26,9±5,3	25,9±5,3	25,8±6,7	0,8
Nº gestações Md (IQR)	2 (1–3)	2 (1–3)	0 (0–1)	0,5
Nº de consultas pré-natal	3,7±1,8	3,5±2,7	4,1±1,9	0,1
Hipertensão materna (%)	18,6	34,9	36,4	0,05
Sufrimento fetal (%)	8,5	23,2	15,6	0,1
Uso de esteroide antenatal (%)	76,3	67,4	70,1	0,6
Parto vaginal (%)	59,3	32,6	40,6	0,01
Corioamnionite (%)	33,9	32,6	16,7	0,03
Peso ao nascer – média e desvio padrão (g)	846±136	1.105±238	1.427±276	0,01
RN masculino (%)	61,0	55,8	41,7	0,8
RN PIG (%)	25,4	7,0	11,4	0,01
Reanimação sala de parto (%)	89,8	86,0	64,6	0,01

IG: idade gestacional; G25: IG 25≤28 sem; G28: IG 28≤30 sem; G30: IG 30<32 sem; RN: recém-nascido; PIG: pequeno para a idade gestacional; Md: mediana; IQR: intervalo interquartil.

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

Características	Grupo G25 (n=59)	Grupo 28 (n=43)	Grupo 30 (n=96)	Valor p
>1 dose de surfactante (%)	18,6	20,9	16,7	0,8
Dias de CPAP – Md (IQR)	0 (0–9)	3 (1–11)	2 (1–6)	0,1
Dias de VM – Md (IQR)	8 (1–21)	5 (1–10)	1 (1–5)	0,04
Pneumotórax (%)	8,5	7,0	2,1	0,1
O ₂ aos 28 dias (%)	50,8	37,2	12,5	0,01
SDR (%)	74,5	67,4	42,7	0,01
Sepse precoce (%)	72,9	60,5	33,3	0,01
Sepse tardia (%)	71,2	58,1	33,3	0,01
Enterocolite necrosante (%)	15,2	16,3	8,3	0,2
Canal arterial patente (%)	44,0	20,9	19,8	0,01
Hemorragia pulmonar (%)	32,2	20,9	7,3	0,01
Hemorragia intraventricular III-IV (%)	20,0	11,1	1,3	0,03
Leucomalácia cística (%)	6,7	2,8	0,0	0,5
Óbito (%)	47,4	32,5	11,4	0,01

IG: idade gestacional; G25: IG 25≤28 sem; G28: IG 28≤30 sem; G30: IG 30<32 sem; CPAP: *continuous positive airway pressure*; SDR: síndrome do desconforto respiratório; VM: ventilação mecânica; Md: mediana; IQR: intervalo interquartil.

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

	Grupo G25 (n=59)		Grupo G28 (n=43)		Valor p
	RR	IC95%	RR	IC95%	
Pneumotórax	1,4	0,4–5,6	1,1	0,2–6,7	0,62
Enterocolite necrosante	2,1	1,2–3,8	2,1	0,9–4,7	0,02
Canal arterial patente	1,1	0,6–2,0	1,7	0,9–3,7	0,08
SDR	4,5	2,0–10,2	3,1	1,3–7,3	0,01
Sepse precoce	2,2	1,2–4,1	1,2	0,6–2,4	0,03
Sepse tardia	1,3	0,7–2,2	1,6	0,8–3,3	0,87
Hemorragia pulmonar	4,4	2,0–9,9	2,9	1,1–7,2	0,01
Hemorragia intraventricular III-IV	1,9	1,1–3,2	2,4	1,3–4,6	0,01
Reanimação ao nascer	4,1	2,2–7,7	2,8	1,4–5,7	0,04

RR: risco relativo; IC: intervalo de confiança; IG: idade gestacional; G25: IG 25≤28 sem; G28: IG 28≤30 sem; G30: IG 30<32 sem; SDR: síndrome do desconforto respiratório.

Discussão

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

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

A sobrevida da coorte estudada foi de 73,2%, valor esse inferior ao descrito em estudos multicêntricos internacionais, envolvendo população com características semelhantes, como o estudo MOSAIC, que documentou 89,5% de sobrevida⁸. No entanto, quando se considera a sobrevida por faixa de IG, observa-se que as diferenças tornam-se menores. A sobrevida encontrada de 52,6% (G25), 67,4% (G28) e 88,5% (G30), está próxima àquelas descritas no estudo MOSAIC: 58,2% (24 a 27 semanas) e 92,4% (28 a 31 semanas)⁸. Entretanto,

o estudo MOSAIC avaliou a mortalidade em 10 regiões da Europa, em 2003, e incluiu prematuros entre 24 e 31 semanas, sendo considerado desfecho principal a sobrevida na alta e não apenas até 28 dias.

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

Nesta coorte, dos 53 óbitos registrados, 28 (52,8%) ocorreram em prematuros extremos (<28 semanas), sendo que sobrevida acima de 50% foi encontrada em prematuros com IG de 26 semanas (56,5%) e peso ≥700 g. Porém, há de se considerar a sobrevida muito próxima a 50% para os prematuros com 25 semanas, o que permite delimitar a viabilidade, na maternidade estudada, ao redor de 25 a 26 semanas.

No que se refere às características da população, não houve diferença significativa entre os grupos em relação ao gênero, o que poderia interferir nos resultados obtidos. É amplamente conhecido que sexo masculino está associado à maior risco de óbito^{7,9}. A alta incidência de parto cesáreo, especialmente nos grupos G28 e G30 (entre 68 e 60%), pode ser explicada pela característica do hospital, que atua como referência para gestantes de risco, em todo Distrito Federal. Mesmo assim, essa taxa de cesárea está próxima à referida em literatura, que mostra incidência em torno de 50%, em alguns serviços²⁴.

Não houve diferença entre os grupos em relação ao uso de esteroide antes do parto. Sabe-se que o uso de esteroide pré-natal está associado à redução da incidência da SDR e à necessidade de suporte ventilatório^{25,26}. Vários estudos mostram a ausência de corticoide pré-natal como variável fortemente associada ao óbito^{7,24,27,28}. Vale ressaltar a elevada incidência de uso de corticoide nos três grupos estudados, especialmente no grupo de menor IG, em que atingiu 76,3%, bem acima da incidência descrita em estudo multicêntrico realizado no Brasil, em 2005 (54%)²⁸ e o próprio Serviço, entre 2007 e 2008 (50,3%)²⁹. Isso mostra a melhora na assistência obstétrica, com crescente preocupação dos obstetras em relação ao prognóstico dos prematuros, mesmo nas menores faixas de IG.

A despeito do efeito protetor do corticoide, a ocorrência de SDR foi elevada nos três grupos estudados, especialmente no grupo mais imaturo (74,5%). A SDR esteve fortemente associada ao óbito, mesmo após análise de regressão logística, quando variáveis como peso ao nascer e IG foram controladas. Esse achado pode justificar a necessidade de revisão dos cuidados neonatais, dado a alta percentagem de uso de corticosteroide pré-natal, em todas as faixas de IG estudadas, e o uso profilático de surfactante na sala de parto, nos primeiros 20 min. Terapia com surfactante exógeno até 2 h de vida diminui o risco de óbito em até 53%, conforme documentado em recente estudo realizado na Suécia²⁴. Não obstante, não foi encontrada diferença significativa entre os grupos quanto à necessidade de dose adicional de surfactante exógeno, permanecendo na faixa de 16,9% para prematuros do grupo G30, 20,9% para o grupo G28 e 18,6% para o grupo G25. A necessidade de oxigênio aos 28 dias foi significativamente maior nos prematuros de menor IG (G25 e G28).

As taxas de morbidades intra-hospitalar foram altas nos prematuros extremos, certamente contribuindo para o desenvolvimento neurológico adverso. No geral, a morbidade e a mortalidade, neste estudo, foram maiores, em comparação aos dados de prematuros de 22–28 semanas do estudo de Stoll et al.³⁰, da Rede Nacional Americana

(entre parênteses): a SDR ocorreu em 74,5% (93%), PCA em 44% (46%), enterocolite necrosante em 44% (11%), hemorragia intraventricular grave em 20% (16%), sepse tardia em 71% (36%), displasia broncopulmonar em 50% (27%), hemorragia pulmonar em 32% (7%), pneumotórax em 8,5% (7,0%) e leucomalácia em 7% (3%). A mortalidade nos primeiros 28 dias de vida foi de 47,4% (28%).

Em estudo da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais²⁸, envolvendo 579 RN entre 23 e 33 semanas de gestação, a doença de membrana hialina ocorreu em 58%, a PCA em 37% e a sepse precoce em 31%. Não foram analisadas alterações na ultrassonografia cerebral. A mortalidade neonatal precoce foi de 16%, com variação de 5 a 31%, entre as diferentes Unidades Neonatais participantes. Dos 92 RN que faleceram, 73% tinham IG entre 23 e 27 semanas, e essa faixa de IG foi fator independente de risco para o óbito neonatal precoce, aumentando o risco em cinco vezes²⁸.

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

A elevada incidência de hemorragia pulmonar, em G25, possivelmente se deve à maior ocorrência de sepse nesse grupo. A infecção bacteriana induz a produção de interleucina-8, que estimula a ativação de neutrófilos, o que contribui para o desenvolvimento da hemorragia pulmonar, além do comprometimento da função cardiovascular, que propicia alteração do fluxo sanguíneo cerebral³¹.

A SDR, sepse precoce, enterocolite necrosante, hemorragia pulmonar e reanimação em sala de parto associaram-se ao óbito. No entanto, apenas a hemorragia pulmonar e a SDR mantiveram essa associação após análise de regressão logística, na qual o peso ao nascer e a IG foram controlados.

As lesões cerebrais diagnosticadas à ultrassonografia cerebral constituem importante marcador de morbidade e estiveram associadas à maior risco de óbito. A hemorragia intraventricular grave (graus III e IV) ocorreu em 20% dos prematuros incluídos em G25, aumentando em quase 2 vezes o risco de óbito, nesse grupo. No grupo G28, a hemorragia intraventricular foi mais frequente do que em G30 e esteve igualmente associada a risco aumentado de óbito (cerca de 2,5 vezes). O diagnóstico de leucomalácia cística, ao contrário, não diferiu entre os grupos, embora tenha ocorrido apenas nos grupos de menor IG (grupos G25 e G28). Apesar da incidência de hemorragia intraventricular grave estar decrescendo nas últimas décadas, essa doença ainda permanece como importante fator de risco para mortalidade e morbidade em prematuros

extremos³². A incidência de hemorragia intraventricular grave gira em torno de 6 a 10%, em prematuros extremos, e a leucomalácia cística ocorre em torno de 5 a 6%^{22,24}. Em recente estudo com prematuros menores do que 1.000 g e IG menor ou igual a 26 semanas, a incidência de hemorragia intraventricular grave foi de 10,7% e a taxa de mortalidade, nesse grupo, foi 47,2%, muito acima da observada no Grupo Controle (13,9%)³². Quando se compara os resultados do estudo atual com dados de outros serviços, observa-se que a incidência de hemorragia intraventricular grave está acima do esperado, o que aponta para a necessidade de aprimorar os cuidados oferecidos a esses pacientes, bem como de controle mais cuidadoso dos fatores de risco associados à lesão cerebral, como a sepse neonatal, que foi elevada neste estudo. Linder et al.³³ relataram aumento de oito vezes na incidência de hemorragia intraventricular em RN pré-termos com sepse precoce. Glass et al.³⁴ evidenciaram associação significativa entre infecção neonatal recorrente e lesão da substância branca (OR=10,9; IC95% 2,5–47,6; p<0,01) e essa associação manteve-se significativa após ajuste para a IG e presença de displasia broncopulmonar (p<0,04).

Embora a comparação dos resultados encontrados neste estudo com outros publicados em literatura científica mundial seja relevante, limitações devem ser consideradas e especial atenção deve ser dada às metodologias adotadas.

Entre essas, destacam-se os diferentes critérios de inclusão e faixas de IG consideradas, bem como os diferentes conceitos de gravidade impostos às sequelas apresentadas em longo prazo.

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

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

Em resumo, verificamos que, na coorte estudada, a mortalidade esteve diretamente relacionada à faixa de IG e ao peso ao nascer. A sobrevivência foi maior que 50% a partir de 26 semanas e 700 g. As alterações hemorrágicas graves, detectadas pela ultrassonografia cerebral, foram mais frequentes nos prematuros menores (25 a 27/6 semanas e 28 a 29/6 semanas) e se associaram à maior risco de óbito. A hemorragia pulmonar e a SDR foram preditores independentes de óbito neonatal.

Referências

- Duffy D, Reynolds P. Babies born at the threshold of viability: attitudes of paediatric consultants and trainees in South East England. *Acta Paediatr.* 2011;100(1):42-6.
- Cuttini M, Nadai M, Kaminski M, Hansen G, de Leeuw R, Lenoir S, et al. End-of-life decisions in neonatal intensive care: physicians' self-reported practices in seven European countries. *Lancet.* 2000;355(9221):2112-8.
- Doyle LW; Victorian Infant Collaborative Study Group. Neonatal intensive care at borderline viability – is it worth it? *Early Hum Dev.* 2004;80(2):103-13.
- Khan RA, Burgoyne L, O'Connell MP, Dempsey EM. Resuscitation at the limits of viability - an Irish perspective. *Acta Paediatr.* 2009;98(9):1456-60.
- Seri I, Evans J. Limits of viability: definition of the gray zone. *J Perinatol.* 2008;28(Suppl 1):S4-8.
- Milligan DW. Outcomes of children born very preterm in Europe. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010;95(4):F234-40.
- Costeloe K, Hennessy E, Gibson AT, Marlow N, Wilkinson AR. The EPLure study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. *Pediatrics.* 2000;106(4):659-71.
- Draper ES, Zeitlin J, Fenton AC, Weber T, Gerrits J, Martens G, et al. Investigating the variations in survival rates for very preterm infants in 10 European regions: the MOSAIC birth cohort. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009;94(3):F158-63.
- Evans N, Hutchinson J, Simpson JM, Donoghue D, Darlow B, Henderson-Smart D. Prenatal predictors of mortality in very preterm infants cared for in Australian and New Zealand Neonatal Network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92(1):F34-40.
- De Vries LS, Wigglesworth JS, Regev R, Dubowitz LM. Evolution of periventricular leukomalacia during the neonatal period and infancy: correlation of imaging and postmortem findings. *Early Hum Dev.* 1988;17(2-3):205-19.
- Haynes RL, Xu G, Folkerth RD, Trachtenberg FL, Volpe JJ, Kinney HC. Potential neuronal repair in cerebral white matter injury in the human neonate. *Pediatr Res.* 2011;69(1):62-7.
- 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(3):163-9.
- Mercier CE, Dunn MS, Ferrelli KR, Howard DB, Soll RF; Vermont Oxford Network ELBW Infant Follow-Up Study Group. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants from the Vermont Oxford network: 1998-2003. *Neonatology.* 2010;97(4):329-38.
- Vollmer B, Roth S, Baudin J, Stewart AL, Neville BG, Wyatt JS. Predictors of long-term outcome in very preterm infants:

- gestational age versus neonatal cranial ultrasound. *Pediatrics*. 2003;112(5):1108-14.
15. Constantine NA, Kraemer HC, Kendall-Tackett KA, Bennet FC, Tyson JE, Gross RT. Use of physical and neurological observations in assessment of gestational age in low birth weight infants. *J Pediatr*. 1987;110(6):921-8.
 16. Miura E, Strassburguer C, Oliveira C. Avaliação da idade gestacional em prematuros e recém-nascidos de muito baixo peso. *Anais do 26º Congresso Brasileiro de Pediatria*; 1989 out 7-12; Belo Horizonte, Brasil. Belo Horizonte: Sociedade Brasileira de Pediatria; 1989. p. 461.
 17. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics*. 1963;32(5):793-800.
 18. Margotto PR. Curvas de crescimento intra-uterino: estudo de 4413 recém-nascidos únicos de gestações normais. *J Pediatr (Rio J)*. 1995;71(1):11-21.
 19. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr*. 1978;92(4):529-34.
 20. Hospital Regional da Asa Norte. Gerência de Regulação, Controle e Avaliação. Núcleo de Coleta e Apresentação de Dados. Relatório mensal. Brasília (DF): NUCCO/HRAS; 2009-2010.
 21. Kutz P, Horsch S, Kühn L, Roll C. Single center vs. population-based outcome data of extremely preterm infants at the limits of viability. *Acta Paediatr*. 2009;98(9):1451-5.
 22. Markestad T, Kaarensen PI, Rønnestad A, Reigstad H, Lossius K, Medbø S, et al. Early death, morbidity and need of treatment among extremely premature infants. *Pediatrics*. 2005;115(5):1289-98.
 23. Tyson JE, Parikh NA, Langer J, Green C, Higgins RD; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Intensive care for extreme prematurity- moving beyond gestational age. *N Engl J Med*. 2008;358(16):1672-81.
 24. Fellman V, Hellström-Westas L, Norman M, Westgren M, Källén K, Lagercrantz H, et al. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. *JAMA*. 2009;301(21):2225-33.
 25. Miall L, Wallis S. The management of respiratory distress in the moderately preterm newborn infant. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2011;96(4):128-35.
 26. Prigenzi MLH, Trindade CEP, Rugolo LMSS, Silveira LVA. Fatores de risco associados à mortalidade de recém-nascidos de muito baixo peso na cidade de Botucatu, São Paulo, no período 1995-2000. *Rev Bras Saúde Matern Infant*. 2008;8(1):93-101.
 27. Grupo Colaborativo Neocosur. Very-low-birth-weight infant outcomes in 11 South American NICUs. *J Perinatol*. 2002;22(1):2-7.
 28. Almeida MFB, Guinsburg R, Martinez FE, Procianny RS, Leone CR, Marba ST, et al. Fatores perinatais associados ao óbito precoce em prematuros nascidos nos centros da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(4):300-7.
 29. Margotto PR, Moura MDR, Alves JTM, Tallarico RT, Pereira DR. Avaliação do impacto da corticoterapia pré-natal em maternidade-escola de referência. *Brasília Med*. 2011;48(2):148-57.
 30. 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(3):443-56.
 31. Mehta R, Petrova A. Intrauterine neutrophil activation is associated with pulmonary haemorrhage in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006;91(6):F415-18.
 32. Lim WH, Lien R, Chiang MC, Fu RH, Lin JJ, Chu SM, et al. Hyponatremia and grade III/IV intraventricular hemorrhage among extreme low birth weight infants. *J Perinatol*. 2011;31(3):193-8.
 33. Linder N, Haskin O, Levit O, Klinger G, Prince T, Naor N, et al. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case-control study. *Pediatrics*. 2003;111(5 Pt 1):e590-5.
 34. Glass HC, Bonifacio SL, Chau V, Glidden D, Poskitt K, Barkovich AJ, et al. Recurrent postnatal infections are associated with progressive white matter injury in premature infants. *Pediatrics*. 2008;122(2):299-305.