

Morbilidade e Mortalidade em Recém-Nascidos com Peso Inferior a 1500 Gramas

VÍTOR COSTA, GABRIELA VASCONCELOS, GORET SILVA, TERESA MOTA, ANGELINA MARTINS, AGOSTINHA SOUTO, MARGARIDA TAVARES, HERCÍLIA GUIMARÃES

*Serviço de Neonatologia
Departamento de Pediatria do Hospital de São João*

Resumo

O objectivo deste estudo foi avaliar a morbilidade e mortalidade em recém-nascidos (RN) com peso inferior a 1500 gramas, determinando o contributo relativo da idade gestacional e do peso ao nascimento. Foram estudados 109 dos recém-nascidos hospitalizados com peso ao nascimento inferior a 1500 gramas, no Serviço de Neonatologia do Departamento de Pediatria do Hospital de São João (HSJ) em 1994 e 1995. Foram excluídos os recém-nascidos com patologia cardíaca e cirúrgica. Foram considerados 4 grupos de recém-nascidos de acordo com o peso (P) (gramas): grupo I-P:500-749g, grupo II-P:750-999g, grupo III-P:1000-1249g, grupo IV:1250-1499g e 5 grupos de acordo com a idade gestacional (IG) (semanas): grupo I-IG:≤26 S; grupo II-IG:27-28 S, grupo III-IG:29-30 S, grupo IV-IG:31-32 S, grupo V-IG:≥33 S. Foi considerada a prevalência de várias patologias de acordo com o peso e idade gestacional. A Doença das membranas hialinas foi a patologia mais frequente e a infecção (sepsis e enterocolite necrosante) foi a causa mais importante de mortalidade. A mortalidade durante o internamento foi de 30,5%. Na presença de Doença das membranas hialinas o factor prognóstico mais importante foi a idade gestacional, enquanto que na ausência desta patologia o peso ao nascimento mostrou-se preponderante.

Palavras-Chave: Prematuridade, baixo peso, morbilidade e mortalidade.

Summary

The aim of this study was to evaluate the morbidity and mortality of newborns under 1500 grams (g), and to determine the relative contribute of gestational age and birthweight. The study included 109 newborns admitted to the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) of the Pediatric Department of S. João's Hospital, during 1994 and 1995. Newborns with cardiac and surgical pathology were excluded. Four groups were considered, concerning weight (W): group I: 500-749g, group II: 750-999g, group III: 1000-1249g and group IV: 1250-1499g; and five groups concerning the gestational age (GA) (weeks): group I: ≤ 26, group II: 27-28, group III: 29-30, group IV: 30-31 and group V: ≥ 33. The prevalence of the different pathologies was analysed regarding the weight and gestational age. The Hyaline membrane disease (HMD) was the most frequent pathology and the infection (sepsis and necrotizing enterocolitis) was the most important cause of mortality. The mortality during hospitalization was 30,5%. In the presence of Hyaline membrane disease, the most important prognostic factor was the gestational age. Otherwise, in the absense of Hyaline membrane disease, the birtweight was more preponderate.

Key-Words: Prematurity, low birthweight, morbidity, mortality.

Introdução

Os avanços científico e tecnológico na área da Neonatologia, observados nos últimos anos, têm contribuído para um aumento marcado da sobrevivência dos recém-nascidos (RN) de muito baixo peso. A taxa de sobrevivência

dos RN de muito baixo peso aumentou de 4% nos anos cinquenta, para 50-80% actualmente ⁽¹⁾. Contudo a morbilidade destes RN continua elevada, apesar da evolução tecnológica, nomeadamente no campo da ventilação mecânica e monitorização não invasiva ⁽²⁾. Assim, na actualidade, a extrema prematuridade constitui um dos desafios das Unidades de Neonatologia.

Segundo a literatura, o peso e a idade gestacional constituem os factores mais importantes na morbilidade e mortalidade dos RN de muito baixo peso ^(3, 4).

O objectivo deste trabalho foi o de avaliar a morbidade e mortalidade em RN com peso inferior a 1500g, determinando o contributo relativo da idade gestacional e do peso ao nascimento.

Material e Métodos

Foi feita a análise retrospectiva dos processos clínicos de 109 RN com peso ao nascimento inferior a 1500g, hospitalizados no Serviço de Neonatologia do Departamento de Pediatria do Hospital de São João (HSJ), de 1 de Janeiro de 1994 a 31 de Dezembro de 1995. Foram excluídos os RN com patologia cardíaca e/ou cirúrgica.

Determinou-se a prevalência das várias patologias, e comparou-se a sua distribuição de acordo com classes de peso ao nascimento (500-749, 750-999, 1000-1249, 1250-1499 gramas) e de idade gestacional (≥ 26 , 27-28, 29-30, 31-32, ≥ 33 semanas), bem como a taxa de mortalidade. Foi ainda avaliado o número de RN que efectuaram terapêutica com surfactante e indometacina, bem como oxigenoterapia ($FiO_2 > 21\%$) e ventilação mecânica. Determinou-se o número de transfusões efectuadas (glóbulos rubros e plaquetas).

A idade gestacional foi calculada pela ecografia pré-natal e/ou pelo tempo de amenorreia.

As várias patologias foram definidas pelos seguintes critérios:

- Doença das membranas hialinas (DMH) – síndrome de dificuldade respiratória e infiltrado reticulogranular com broncograma aéreo na telerradiografia pulmonar ⁽⁵⁾.

- Displasia broncopulmonar (DBP) – doença pulmonar crónica que se desenvolve em RN submetido a ventilação mecânica, necessitando de oxigénio e apresentando alterações radiológicas, aos 28 dias de vida ⁽⁶⁾.

- Pneumotórax (PMTX) – presença de ar intrapleural, diagnosticado pela telerradiografia e/ou transluminação do tórax ⁽⁷⁾.

- Enfisema intersticial pulmonar (EIP) – presença de ar nos tecidos perivasculares do pulmão, diagnosticado pela presença de radiolucências lineares na telerradiografia do tórax ⁽⁸⁾.

- Persistência de canal arterial (PCA) – critérios ecocardiográficos ⁽⁹⁾.

- Sépsis – hemocultura positiva ou sinais clínicos de infecção, associados a alterações hematológicas e proteína C reactiva positiva ^(10, 11).

- Refluxo gastroesofágico – presença de regurgitações frequentes acompanhadas de episódios de apneia com desaparecimento da sintomatologia após terapêutica com cisaprida ⁽¹²⁾.

- Anemia – tabelas de Wolff e Goddfellow ⁽¹³⁾.

- Enterocolite necrosante (NEC) – classificação de Bell modificada ⁽¹⁴⁾.

- Hemorragia intraventricular (HIV) – quatro graus de HIV diagnosticada por ecografia transfontanelar: grau I – hemorragia subependimária, grau II – hemorragia intraventricular sem dilatação ventricular, grau III – hemorragia intraventricular com dilatação ventricular, grau IV – hemorragia intraventricular e parenquimatosa ⁽¹⁵⁾.

- Hemorragia pulmonar maciça – presença de sangue no tubo endotraqueal e telerradiografia do tórax com hipotransparência ocupando a totalidade de ambos os campos pulmonares ⁽¹⁶⁾.

- Asfixia perinatal – quatro critérios clínicos: 1- acidose metabólica grave ($pH < 7$), 2- persistência de um Apgar inferior a 4 por um período superior a 5 minutos, 3- sequelas neurológicas ou seja a presença de convulsões, hipotonia ou coma, 4- evidência de disfunção multiorgânica no período neonatal imediato ⁽¹⁷⁾.

- Retinopatia da prematuridade – classificação internacional às 36 semanas de idade pós-concepção ou mais, sendo considerados 5 estádios: estadio I – presença de uma linha de demarcação entre a zona vascularizada da retina e a zona avascular, estadio II – formação elevada que corresponde à linha de demarcação atingindo o vitreo, estadio III – estadio II com proliferação fibrovascular extrarretiniana, estadio IV – descolamento parcial da retina e estadio V – descolamento total da retina ⁽¹⁸⁾.

Na análise estatística, o efeito independente do peso ao nascimento e da idade gestacional na mortalidade e morbidade global foi determinado por regressão logística não condicional, tendo os seus efeitos sido avaliados em modelos separados dada a existência de interacção significativa entre idade gestacional e DMH. A prevalência das várias patologias e a sua comparação de acordo com classes de peso e idade gestacional foi realizada através do teste de Qui-Quadrado.

Resultados

Dos 109 RN estudados, 101 (92,6%) foram provenientes da Maternidade do Hospital de São João e correspondem a 1,7% do total de nados vivos ($n=5950$), do nosso hospital, no mesmo período.

A distribuição dos RN, tendo em conta as classes de peso (gramas) e de idade gestacional (semanas) foi a seguinte: Peso – 500-749-7; 750-999-27; 1000-1249-21 e 1250-1499-54; idade gestacional – ≤ 26 -14; 27-28-16; 29-30-20; 31-32-31 e ≥ 33 -28. O peso médio ao nascimento (\pm desvio padrão) foi de 1152 ± 250 g (âmbito 550-1485g). A idade gestacional média (\pm desvio padrão) foi de $30,4 \pm 3$ semanas (âmbito 24-36 semanas). A distribuição por sexos foi uniforme – masculino – 54 (49,5%) e feminino – 55 (50,5%).

O número de RN ventilados e que foram sujeitos a oxigenoterapia, e sua distribuição pelas classes de peso e idade gestacional é apresentada nos quadros I e II. Foram

excluídos os RN que faleceram. Em nenhum caso se recorreu à traqueostomia.

QUADRO I
Distribuição por classes de peso dos RN ventilados e que efectuaram oxigenoterapia

Ventilação mecânica				Oxigenoterapia		
Peso	N (%)	X ± SD	(Limites)	N (%)	X ± SD	(Limites)
750-999	8 (29,6)	21,8 ± 23,7	(2-65)	8 (29,6)	36,6 ± 28,7	(2-65)
1000-1249	17 (81)	7,8 ± 9,2	(1-31)	17 (81)	15,2 ± 23,5	(1-31)
1250-1499	51 (94,4)	3,3 ± 4,8	(1-24)	51 (94,4)	5,7 ± 15	(1-24)

X ± SD = média ± desvio padrão (dias)

QUADRO II
Distribuição por classes de idade gestacional dos RN ventilados e que efectuaram oxigenoterapia

Ventilação mecânica				Oxigenoterapia		
IG	N (%)	X ± SD	(Limites)	N (%)	X ± SD	(Limites)
27-28	10 (62,5)	19,8 ± 17,9	(3-65)	10 (62,5)	34,9 ± 26,5	(2-75)
29-30	14 (70)	11,8 ± 13,4	(1-51)	14 (70)	19,7 ± 23,5	(1-74)
31-31	27 (87)	3,3 ± 3	(1-11)	27 (87)	6,7 ± 18,5	(1-94)
≥ 33	25 (89,3)	0,9 ± 2,5	(1-10)	25 (89,3)	1,5 ± 5,7	(1-29)

X ± SD = média ± desvio padrão (dias)

A prevalência das várias patologias: doença das membranas hialinas (DMH), displasia broncopulmonar (DBP), pneumotórax (PMTX), enfisema intersticial pulmonar (EIP), persistência de canal arterial (PCA), sepsis, enterocolite necrosante (NEC), refluxo gastroesofágico (RGE), anemia e hemorragia intraventricular grau III/IV (HIV), de acordo com classes de peso e idade gestacional está apresentada nos quadros III e IV. De notar que dos 73 (66,9%) RN com DMH, 42 efectuaram surfactante, o

que corresponde a 57,5% dos RN com DMH e a 38,5% do total dos RN. A utilização de surfactante foi maior nos RN com menor idade gestacional ($p < 0,001$) e com menor peso ($p = 0,0013$). Relativamente aos 18 RN com PCA, 11 efectuaram terapêutica com indometacina, o que corresponde a 61,1% dos casos com PCA. Nos restantes procedeu-se a restrição da carga hídrica. Em nenhum caso se recorreu à cirurgia.

QUADRO III
Prevalência das patologias por classes de peso

Peso	DMH (%)	DBP (%)	PMTX (%)	EIP (%)	PCA (%)	Sepsis (%)	RGE (%)	Anemia (%)	HIV (III/IV) (%)	NEC (%)
500-749	85,7	0	57,1	14,3	0	14,3	0	85,7	42,9	14,3
750-999	81,5	33,3	11,1	11,1	25,9	55,6	22,2	66,7	25,9	14,8
1000-1249	66,7	19	4,8	4,8	23,8	47,6	38,1	52,4	14,3	4,8
1250-1499	47,3	7,3	1,8	1,8	10,9	47,3	21,8	52,7	7,3	3,6
Total	61,8	15,5	8,2	5,5	16,4	47,3	23,6	58,2	15,5	7,3
p	0,01	0,012	< 0,001	0,24	0,15	0,283	0,193	0,268	0,028	0,255

QUADRO IV
Prevalência das patologias por idade gestacional

IG	DMH (%)	DBP (%)	PMTX (%)	EIP (%)	PCA (%)	Sepsis (%)	RGE (%)	Anemia (%)	HIV (III/IV) (%)	NEC (%)
≤ 26	92,9	14,3	42,9	7,1	21,4	21,4	14,3	64,3	35,7	0
27-28	100	37,5	6,3	6,3	37,5	66,5	25,0	87,5	31,3	6,3
29-30	75	30,0	10,0	20,0	30,0	65,0	35,0	80,0	25,0	20,0
31-32	59,4	6,3	0	0	3,1	56,3	37,5	59,4	6,3	9,4
≥ 33	17,9	3,6	0	0	7,1	28,6	3,6	21,4	0	0
Total	61,8	15,5	8,2	5,5	16,4	47,3	23,6	58,2	15,5	7,3
p	< 0,001	0,006	< 0,001	0,019	0,007	0,012	0,019	< 0,001	0,003	0,08

Apenas 24 RN efectuaram fundoscopia às 36 semanas de idade pós-concepcional. Esta foi normal em 21 RN, 1 doente apresentava retinopatia de grau I (peso 980g e idade gestacional de 27 semanas), outro de grau II (peso de 1240 e idade gestacional de 27 semanas) e outro de grau III (peso de 980g e idade gestacional de 29 semanas). De notar que 85 (78%) RN não efectuaram fundoscopia.

A duração média do internamento foi, nos sobreviventes de 37 dias.

A distribuição da mortalidade por classes de peso e idade gestacional é apresentada nos quadros V e VI. A mortalidade global dos RN estudados, durante o internamento foi de 30,5%, e ocorreu essencialmente nas primeiras 24 horas e entre o 8.º e o 28.º dias de vida (Quadros VII e VIII).

QUADRO V
Distribuição da mortalidade por classes de peso e por patologias

Peso	NEC	Síndrome malformativo	Sepsis	Asfixia	Imaturidade pulmonar	PMTX	Hemorragia pulmonar	HIV	Total
500-749	1	0	0	0	2	4	0	0	7
750-999	4	1	4	1	1	3	1	3	18
1000-1249	1	1	1	0	0	1	0	0	4
1250-1499	1	0	1	0	0	0	0	2	4
Total	7	2	6	1	3	8	1	5	33
Total (%)	6,5	1,9	5,6	0,9	2,8	7,4	0,9	4,6	30,5

p < 0,001

QUADRO VI
Distribuição da mortalidade por classes de idade gestacional e por patologias

I.G.	NEC	Síndrome malformativo	Sepsis	Asfixia	Imaturidade pulmonar	PMTX	Hemorragia pulmonar	HIV	Total
≤ 26	0	0	2	0	3	6	1	1	13
27-28	1	0	1	0	0	1	0	4	7
29-30	3	1	1	0	0	1	0	0	6
31-32	3	1	1	1	0	0	0	0	6
≥ 33	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Total	7	2	6	1	3	8	1	5	33
Total (%)	6,5	1,9	5,6	0,9	2,8	7,4	0,9	4,6	30,5

p < 0,001

QUADRO VII
Distribuição da mortalidade de acordo com o peso

Peso (g)	< 1 dia	≥ 1 e < 8 dias	≥ 8 e ≤ 28 dias	> 28 dias
500-749	4	1	2	0
750-999	6	3	5	4
1000-1249	1	0	3	0
1250-1499	0	1	1	2
Total (% de óbitos)	11 (33,3)	5 (15,2)	11 (33,3)	6 (18,2)

QUADRO VIII
Distribuição da mortalidade de acordo com a idade gestacional

Idade Gestacional	< 1 dia	≥ 1 e < 8 dias	≥ 8 e ≤ 28 dias	> 28 dias
≤ 26	8	2	2	1
27-28	0	2	3	2
29-30	1	0	3	2
31-32	2	1	3	0
≥ 33	0	0	0	1
Total (% de óbitos)	11 (33,3)	5 (15,2)	11 (33,3)	6 (18,2)

No grupo de RN com DMH, e após ajustar para as variáveis com efeito significativo (pneumotórax, enterocolite necrosante, hemorragia intraventricular), por cada semana de gestação o risco de morrer diminuiu para metade (OR=0,46; p=0,028), e por cada 100g de peso o risco diminuiu também para metade, não sendo no entanto estatisticamente significativo.

No grupo de RN sem DMH, o peso ao nascimento associou-se independente e significativamente com o risco de morrer durante o internamento apresentando uma grandeza semelhante à encontrada no grupo com DMH, não se tendo observado um efeito significativo da idade gestacional.

O efeito da idade gestacional na morbilidade global foi mais importante que o peso ao nascimento, tendo-se encontrado um risco de cerca de um terço inferior por cada acréscimo de uma semana na idade gestacional (OR=0,30; p<0,05).

Comentários

Na nossa Unidade, a incidência de RN de muito baixo peso (<1500g) nos anos 94/95 – 1,7% é semelhante à encontrada em 92/93 – 1,9% (dados não publicados). Outras Unidades do país, por exemplo, o Hospital de Santa Maria tem uma incidência de 2%⁽¹⁹⁾ e a Maternidade de Júlio Dinis de 1,6%⁽²⁾. Este valor tem tendência a aumentar, o que poderá reflectir um melhor seguimento da grávida, com uma transferência imediata para centros de referência⁽²⁰⁾.

A prevalência da DMH encontrada no nosso estudo (66,9%) não difere dos dados da literatura^(21, 22, 23, 24). Quanto à DBP (15,5%), existem centros que apresentam prevalências na ordem dos 25-30%^(21, 22, 25), enquanto outros referem valores de 5%⁽²³⁾. Estas diferenças poderão ser explicadas, por um lado pela definição de displasia broncopulmonar^(6, 26), pela agressividade de oxigenoterapia e de ventilação mecânica a que estão sujeitos aqueles RN, e ainda pelo uso ou não do surfactante. De notar que 57,5% dos RN com DMH efectuaram surfactante, enquanto que no trabalho de Rosa *et al*⁽²²⁾ todos os RN com DMH efectuaram surfactante. Esta diferença deve-se seguramente ao facto de se tratar de RN com menos de 1000g e por isso com maior probabilidade de DMH mais grave. Relativamente ao número de RN ventilados e que efectuaram oxigenoterapia não há grandes diferenças com outros estudos^(23, 24). Surpreendentemente temos uma baixa prevalência de PMTX (8,2%), quando comparada com outros trabalhos^(21, 23, 24) que apresentam valores de 28%, 15,3% e 11,5% respectivamente. O mesmo se passa em relação ao Enfisema intersticial pulmonar, em que a nossa percentagem é bastante inferior.

No nosso trabalho encontramos uma prevalência mais baixa da PCA (16,4%) comparativamente a outras Unidades que apresentam valores na ordem dos 30-40%^(21, 22, 23, 24). Será que os critérios de diagnóstico utilizados são diferentes? A percentagem de RN com PCA que efectuaram terapêutica com indometacina (61,1%) é idêntica à referida noutros trabalhos (77,2%)⁽²⁴⁾.

O refluxo gastroesofágico observado em 23,6% dos nossos RN é uma situação comum nas Unidades de Neonatologia e normalmente não é clinicamente evidente, mesmo quando grave⁽²⁷⁾. Para seu diagnóstico correcto é imperativo a realização de pH metria⁽²⁸⁾. Por estas razões torna-se difícil conhecer a prevalência do RGE nos RN de muito baixo peso. Sabe-se que todos os casos não complicados de RGE poderão ser tratados, antes de se proceder a exames invasivos⁽¹²⁾.

A prevalência de outros índices de morbilidade neonatal encontrados no nosso estudo, nomeadamente em relação à HIV (grau III e IV) (15,5%), NEC (7,3%) e anemia (58,2%) está próxima da referida noutros estudos^(21, 22, 23, 24).

De referir que durante o internamento, apenas 24 RN (22%) efectuaram fundoscopia às 36 semanas de idade pós-concepcional. Esta percentagem provavelmente explica-se pelas transferências precoces para os hospitais da área de residência, sendo a fundoscopia posteriormente efectuada em ambulatório.

No nosso estudo encontramos uma taxa de mortalidade de 30,5%, percentagem um pouco superior quando comparada com outros centros do País (22,8%)⁽¹⁹⁾. Outros trabalhos, apresentam taxas de mortalidade semelhantes (27,7% e 26%)^(23, 24). No grupo de RN com peso inferior a 1000g, a taxa de mortalidade foi de 73,5%, valor semelhante ao apresentado por outras Unidades⁽²¹⁾. A alta taxa de mortalidade encontrada no nosso estudo, reflecte, entre vários factores, uma idade gestacional muito baixa (14 RN com menos de 26 semanas) sendo de 100% a verificada nos RN com menos de 750g.

As causas de morte mais importantes foram: infecção (NEC e sepsis) em 11,9% dos casos e o pneumotórax em 7,4%. A sepsis contribuiu para a mortalidade em 16% dos casos no estudo apresentado por Alves V *et al*⁽²¹⁾. Noutro estudo efectuado no Japão a infecção foi a 2.^a causa de morte (19,8%)⁽²⁹⁾. De salientar que um terço dos RN morreram nas primeiras 24 horas de vida o que está de acordo com a literatura^(21, 22). Igual número acaba por falecer entre o 8.^o e 28.^o dias de vida, o que poderá estar em relação com a prevalência da infecção nosocomial, facto que merece alguma reflexão.

É aceite por muitos autores que a morbilidade e mortalidade correlacionam-se melhor com a idade gestacional do que com o peso ao nascer^(4, 30). Por outro lado, para a mesma idade gestacional, a morbilidade e morta-

lidade é menor nos RN mais pesados ⁽⁴⁾. No nosso estudo o efeito da idade gestacional na morbilidade global foi mais importante que o peso ao nascimento, tendo-se encontrado um risco de cerca de um terço inferior por cada acréscimo de uma semana na idade gestacional. Do nosso trabalho concluímos que na presença de DMH o factor de prognóstico mais importante foi a idade gestacional, enquanto que na ausência dessa patologia o peso ao nascimento mostrou-se preponderante.

BIBLIOGRAFIA

1. Timothy R. La Pine, Craig Jackson, Forrest C. Bennet. Outcome of Infants weighing less than 800 grams at birth: 15 years Experience. *Pediatrics* 1995; 96: 479-483.
2. Denise Rebouças Schmitt. Morbidade em Recém-nascidos Prematuros de muito baixo peso (<1500g). *NASCER E CRESCER* 1994; III; 2: 95.
3. C. Régnier. L'extreme prématuré: quel avenir, à quel prix? *Arch Fr Pédiatr* 1989; 46: 1-4.
4. Richard W. I. Cooke. Factors affecting survival and development in extremely tiny babies. *Semin Neonatal* 1996; 1: 267-276.
5. Stark AE, Frantz III ID: Respiratory distress syndrome. *Pediatr Clin North Am* 1986; 33: 533.
6. Bancalari E, Abdenour GE, Feller R *et al*. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. *J Pediatr* 1979; 95: 819-823.
7. Allen RW, Jung AL, Lester PD: Effectiveness of chest evacuation of pneumothorax in neonates. *J Pediatr* 1981; 99: 629.
8. Brooks JG *et al*. Selective bronchial intubation for the treatment of severe localized pulmonary emphysema in newborn infants. *J Pediatr* 1977; 91: 648.
9. Evans N. Diagnosis of patent ductus arteriosus in the preterm newborn. *Arch Dis Child* 1993; 68: 58.
10. Treluyer J M, Bompard Y, Gantzer A, Chastel A, Aufrant C. Septicémies néonatales: diagnostic biologique et antibiothérapie. *Arch Fr Pédiatr* 1991; 48: 317-321.
11. Bradley J S. Management of neonates with suspected sepsis. *Pediatr Infect Dis* 1991; 10: 343-345.
12. Y. Vandeplass, A. Ashkenazi, D. Belli, N. Boige, J. Bouquet, S. Cadranel *et al*. A proposition for the diagnosis and treatment of gastro-oesophageal reflux disease in children: a report from a working group on gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 704-711.
13. Wolff, Godfellow. *Pediatrics* 1955; 16: 753.
14. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: Treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986; 33: 179-201.
15. Volpe JJ. Neurology of the newborn, Second Edition. Saunders, 1987.
16. Cole V *et al*. Pathogenesis of hemorrhagic pulmonary edema and massive pulmonary hemorrhage in the newborn. *Pediatrics*, 1973; 51: 175.
17. American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists: Relationship between perinatal factors and neurologic outcome. In: Poland RL, Freeman RK (eds), *Guidelines for Perinatal Care*, 3rd ed. American Academy of Pediatrics, 1992: 221.
18. Garner A. International Classification of retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1984; 74: 127.
19. Margarida Albuquerque, Graça Oliveira, Margarida Abrantes, Rosa Moreira, Lincoln Silva. Casuística da Unidade de Neonatologia – Hospital de Santa Maria – 1994 *Acta Pediatr Port*, 1996; n.º 7; vol. 26: 393-397.
20. Eduarda Pinto, Valter Alves, Fernanda Manuela Costa. Recém-nascidos com peso ao nascer inferior a 1000 gramas. Follow-up aos 12 meses. *NASCER E CRESCER* 1994, Vol. III, n.º 3: 176-178.
21. Valter Alves, Eduarda Pinto, Luísa Carreira, Octávio Cunha. Incidência, mortalidade e morbidade dos recém-nascidos com peso ao nascer inferior ou igual a 1000 Gr, no HGSA, em 1992. *ArquiMed*, 1995,9(5): 324-326.
22. Rosa Almerinda, Emília Belo, Paula Cristina, Teresa Martins, Valter Alves, Luísa Carreira *et al*. Incidência, morbidade e mortalidade dos recém-nascidos com peso ao nascer inferior ou igual a 1000 Gramas, no Hospital Geral de Santo António, em 1993. Estudo comparativo com 1992. *NASCER E CRESCER* 1996, vol. 5; N.º 2: 103-106.
23. M. Brothwood, D. Wolke, H. Gamsu, D. Cooper. Mortality, Morbidity, Growth and Development of Babies Weighing 501-1000 Grams and 1001-1500 Grams at Birth. *Acta Pediatr Scand* 1988; 77: 10-18.
24. Maureen Hack, Jeffrey D. Horbar, Michael H. Malloy, Jon E. Tyson, Elizabeth Wright, Linda Wright. Very Low Birth Weight Outcomes of National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Network. *Pediatrics* 1991; 87: 587-597.
25. Beverly S. Brozanski, Judith G. Jones, Carol H. Gilmour, Michael J. Balsan, Roger L. Vasquez, Barbara A. Israel *et al*. Effect of pulse dexamethasone therapy on the incidence and severity of chronic lung disease in the very low birth weight infant. *J Pediatrics* 1995; 126: 769-776.
26. Shennan AT, Dunn MS, Otolsson A, Lennox K, Koskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* 1988; 82: 527-532.
27. S J Niewell, I W Booth, M E I Morgan, G M Durbin, A S McNeish. Gastro-oesophageal reflux in preterm infants. *Archives of Disease in Childhood*, 1989; 64: 780-786.
28. DA Dalt, S Mazzoleni, G Montini, F Donzelli, F Zacchello – Diagnostic accuracy of pH monitoring in gastro-oesophageal reflux. *Archives of Disease in Childhood*, 1989, 64: 1421-1426.
29. Hiroshi Nishida, Masaya Oishi. Survival and disability in extremely tiny babies less than 600g birthweight. *Semin Neonatal* 1996; 1: 251-256.
30. U Wariyar, S Richmond, E Hey. Pregnancy outcome at 24-31 week's gestation: neonatal survivors. *Archives of Disease in Childhood*, 1986, 64: 678-686.

Correspondência: Vitor Manuel Mendes da Costa
Departamento de Pediatria
Hospital de São João
Alameda Prof. Hernani Monteiro
4200 Porto