

Sobrevida e Sobrevida Sem Sequelas Graves no Neurodesenvolvimento em Recém-Nascidos de Extremo Baixo Peso

Survival and Survival Without Serious Neurological Impairment in Infants of Extremely Low Birth Weight

Cristina Resende, Dolores Faria, Adelaide Taborda, Gabriela Mimoso, Carlos Lemos
Serviço de Neonatologia, Maternidade Bissaya Barreto, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Acta Pediatr Port 2016;47:228-36

Resumo

Introdução: Pretendeu-se identificar o limite de viabilidade na instituição, avaliar os fatores de risco de mortalidade e as sequelas graves no neurodesenvolvimento em recém-nascidos de extremo baixo peso, num intervalo de tempo de 10 anos e comparar a ocorrência destes fatores em dois períodos (2004-2008 e 2009-2013).

Métodos: Estudo retrospectivo em recém-nascidos de extremo baixo peso internados numa unidade de cuidados intensivos neonatais entre 2004 e 2013. Avaliou-se a morbilidade neonatal, mortalidade e sequelas no neurodesenvolvimento aos 24-30 meses.

Resultados: Estudaram-se 155 recém-nascidos de extremo baixo peso (primeiro período 79, segundo período 76) com uma mediana de idade gestacional de 27 semanas nos dois grupos. No segundo período a mediana de peso de nascimento foi inferior (800 vs 900 g, $p = 0,001$). A mortalidade foi de 20% (31/155), e 10% (12/124) apresentaram défices graves no neurodesenvolvimento, não se verificando diferenças significativas nos dois períodos. A idade gestacional e o peso ao nascer acima dos quais sobreviveram sem sequelas graves mais de 50% dos recém-nascidos foram 25 semanas e 600-700 g, respetivamente. Os modelos preditivos para a ocorrência de morte ou sequelas neurológicas graves foram a existência de lesão cerebral grave, de enterocolite necrosante e o peso ao nascer inferior a 700 g.

Discussão: A sobrevida sem sequelas aumentou com a idade gestacional. O limite de viabilidade encontrou-se nas 25 semanas. A ocorrência de lesão cerebral grave, a enterocolite necrosante e o peso ao nascer inferior a 700 g associaram-se a um pior prognóstico.

Palavras-chave: Distúrbios do Neurodesenvolvimento; Doenças do Prematuro; Mortalidade; Recém-Nascido de Muito Baixo Peso; Viabilidade Fetal

Abstract

Introduction: The study objectives were to identify the limit of viability at our centre and to determine survival and risk factors for serious neurological impairment in extremely low birth weight infants over a 10-year period and in two time periods (2004-2008 and 2009-2013).

Methods: We retrospectively reviewed the medical records of extremely low birth weight infants born between 2004 and 2013. Neonatal morbidity, mortality and neurodevelopment at 24-30 months were assessed.

Results: A total of 155 extremely low birth weight infants were assessed, 79 in the first period and 76 in the second period, with a median gestational age of 27 weeks in both groups and a lower birth weight in the second period (800 vs 900 g, $p = 0.001$). The overall mortality was 31/155 (20%) and severe disabilities occurred in 12/124 (10%), with no significant differences between the two periods. The gestational age and birth weight above which more than 50% of preterm newborns survived without serious neurological impairment were 25 weeks and 600-700 g, respectively. Factors predicting occurrence of death or serious neurological impairment

were severe brain injury, necrotizing enterocolitis and birth weight <700 g.

Discussion: Survival without serious neurological impairment increased with gestational age. The limit of viability was 25 weeks of gestational age. Severe brain damage, necrotizing enterocolitis and birth weight <700 g were associated with worse prognosis.

Keywords: Fetal Viability; Infant, Very Low Birth Weight; Infant, Premature, Diseases; Mortality; Neurodevelopmental Disorders

Introdução

Os avanços tecnológicos e terapêuticos nos cuidados perinatais que se verificaram na década de 1990, sobretudo a generalização da corticoterapia pré-natal, a utilização de surfactante exógeno e a transferência *in utero* para centros de referência, contribuíram para a melhoria da taxa de sobrevida nos recém-nascidos (RN) extremos prematuros.¹⁻⁶

Atualmente, o limiar da viabilidade encontra-se entre as

230/7-246/7 semanas de idade gestacional (IG) e os 599 g de peso ao nascer (PN),^{7,8} também conhecida como “zona cinzenta”. Neste intervalo de IG e PN, o limite entre a autonomia do paciente e a futilidade do tratamento médico é muito estreito e a sobrevida e o prognóstico são muito incertos e individualmente difíceis de prever.

Recém-nascidos com a mesma idade gestacional podem ter maturidade biológica diferente, pelo que é recomendável uma cuidadosa consideração de outros fatores associados a um melhor prognóstico, como são o sexo feminino, o uso de corticoides pré-natais, a gestação única e o maior PN (cada 100 g a mais no PN). Cada um destes fatores está associado a um benefício no prognóstico, semelhante a um aumento na IG de aproximadamente uma semana.⁹

O objetivo principal deste estudo foi identificar o limite de viabilidade na nossa instituição e avaliar os fatores de risco que influenciam a mortalidade e o desenvolvimento neurológico em recém-nascidos de extremo baixo peso (RNEBP). Foi objetivo secundário avaliar eventuais diferenças ao longo dos 10 anos de estudo.

Métodos

Estudo retrospectivo de uma coorte de RN com PN inferior a 1000 g internados numa maternidade de apoio perinatal diferenciado num período de 10 anos (2004 a 2013). Foram excluídos os RN com anomalias congénitas *major*. Analisaram-se e compararam-se dois períodos de cinco anos, o período I entre 2004-2008 e o período II entre 2009-2013.

Foram colhidos dados relativos à mãe, a características perinatais, a morbidade neonatal, a mortalidade e relativos à avaliação do neurodesenvolvimento aos 24-30 meses de idade pós-menstrual (IPM). A gravidade da doença inicial foi quantificada pelo *Clinical Risk Index for Babies (CRIB) score*.¹⁰

Utilizaram-se as seguintes definições:

- Risco infeccioso - presença um dos critérios: febre materna, rotura de membranas com duração superior a 18 horas, parâmetros laboratoriais positivos (leucócitos > 15000 células/ μ L e/ou proteína C reativa > 2 mg/dL).
- Corioamnionite clínica - temperatura materna > 38°C e pelo menos dois dos critérios: leucócitos > 15000 células/ μ L, taquicardia materna (> 100 bpm), taquicardia fetal (> 160 bpm), hiperestesia uterina e líquido amniótico fétido.
- Ciclo completo pré-natal de corticoides - duas doses de betametasona ou quatro doses de dexametasona.
- Sépsis neonatal (critérios definidos pelo Programa Nacional de Controlo de Infeções) - clínica sugestiva

associada a parâmetros de infeção, com ou sem isolamento de microrganismo; sépsis precoce, se clínica nas primeiras 72 horas de vida e sépsis tardia quando esta ocorreu após as 72 horas de vida.

- Enterocolite necrosante (ECN) - apenas se consideraram os casos classificados com grau igual ou superior a dois, pelos critérios de Bell modificados.¹¹

- RN leve para a idade gestacional (LIG) - quando o PN foi inferior ao percentil três para a IG nas curvas de Fenton.¹²

- Displasia broncopulmonar (DBP) - persistência da necessidade de oxigenoterapia às 36 semanas de IPM.¹³

- Retinopatia da prematuridade (ROP) - classificada de acordo com a classificação internacional¹⁴ e analisada se grau superior ou igual a três.

- Hemorragia peri-intraventricular (HPIV) - classificada de acordo com os critérios de Volpe.¹⁵

- Leucomalácia periventricular (LPV) - classificada de acordo com o estabelecido por de Vries.¹⁶

- Lesão cerebral grave - presença de HIPV de grau igual ou superior a três e/ou leucomalácia periventricular quística (LPVQ).

- O diagnóstico de paralisia cerebral (PC) foi estabelecido de acordo com a classificação internacional¹⁷ e pelo Sistema de Classificação da Função Motora Global (GMFCS).¹⁸ Foi sempre confirmado por um neuropediatra experiente.

- Deficiência grave do neurodesenvolvimento - presença das seguintes sequelas: paralisia cerebral, quociente global de desenvolvimento (QGD) inferior a 70, surdez neurosensorial com necessidade de prótese auditiva ou cegueira.

- Limiar de viabilidade - IG a partir da qual sobreviveram mais de 50% dos RN e em que pelo menos 50% dos sobreviventes evoluíram sem sequelas graves no neurodesenvolvimento aos 24-30 meses de IPM.

Todos os RN realizaram ecografia transfontanelar, segundo o consenso de neuroimagem da Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria¹⁹: o primeiro exame até ao terceiro dia vida, depois ao sétimo, 14º e 28º dia, posteriormente semanalmente (ou quinzenalmente, de acordo com os achados nas ecografias anteriores) e às 40 semanas de IPM.

A avaliação do desenvolvimento psicomotor foi efetuada através da escala *Schedule of Growing Skills Scale II*²⁰ e pela *Griffiths Scales of Mental Developmental*²¹ aos 24-30 meses.

Para determinar as taxas de alguns indicadores foram usados diferentes denominadores. A taxa de sépsis tardia foi calculada sobre o número de RN que sobreviveram mais de 72 horas, a da HIPV grave e a LPVQ sobre o número de RNEBP que realizam ecografia transfonta-

nelar e a da ROP sobre o número de RNEBP que foram submetidos a exame oftalmológico.

Para a análise estatística usou-se o programa SPSS for Windows, versão 21.

Fez-se a análise descritiva dos dados para conhecer as características dos RN e avaliaram-se as taxas de mortalidade e de sequelas graves por idade gestacional.

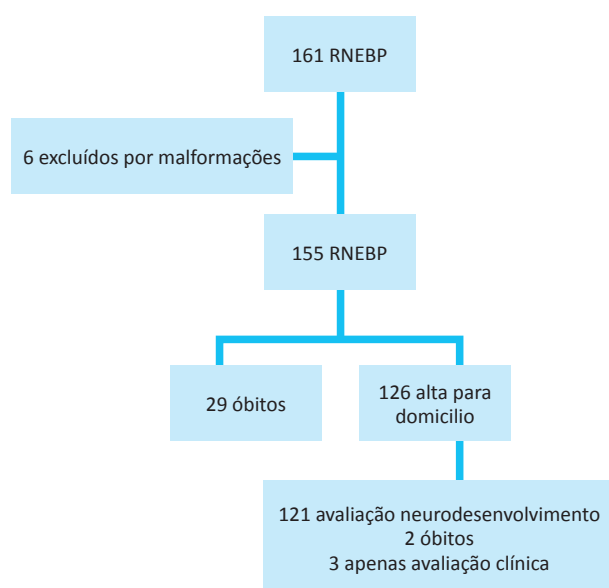
Considerou-se um nível de significância de 0,05. Efetuou-se a análise bivariada pelo teste Mann-Whitney para comparação entre variáveis contínuas e o teste qui-quadrado / teste de Fisher para comparação entre variáveis categóricas. Calcularam-se os *odds ratio* ajustado (ORA) por regressão logística das variáveis estatisticamente significativas e os respetivos intervalos de confiança (IC) a 95% (IC95%).

A análise de regressão logística foi efetuada, nas variáveis com $p < 0,05$, para determinar quais os fatores associados a morte e/ou sequelas neurológicas graves.

Resultados

No período de estudo, 2004-2013, foram registados e tratados na instituição 161 RNEBP. Foram excluídos seis RNEBP por apresentarem anomalia congénita *major* (um caso de anencefalia, dois com displasia óssea, dois com cardiopatia congénita complexa e um com cromossomia).

A população estudada foi de 155 RNEBP e as suas características estão descritas na Fig. 1 e Tabela 1. A mediana e limites do PN e IG foram de 850 g (440-995 g) e 27 semanas (23-33 semanas), respetivamente.



RNEBP - recém-nascido de extremo baixo peso.

Figura 1. População em estudo.

A mortalidade aos 24-30 meses de IPM foi de 20% (31/155); em 29 casos antes da alta hospitalar e em dois lactentes, por síndrome de morte súbita. A sépsis e ENC foram responsáveis por 14/29 (48%) das mortes hospitalares. Doze dos óbitos (41%) ocorreram em RN com lesão cerebral grave, tendo-se optado pela abstenção terapêutica em cinco.

As sobrevidas por IG e PN estão representadas nas Figs. 2 e 3. A IG e o PN a partir da qual sobreviveram mais de 50% foram as 24 semanas e os 500-600 g.

As morbilidades dos 155 RNEBP estão representadas na Tabela 1. Salienta-se que 87% desta população fez corticoterapia pré-natal, 21% teve como método de ventilação inicial a ventilação não invasiva (VNI) e 84% dos sobreviventes tiveram alta com aleitamento materno.

Cento e quarenta e nove RN realizaram ecografia transfontanelar. Apresentaram lesão cerebral grave 20 (13%) RN, HIPV de grau ≥ 3 em 18 (12%) e LPVQ em quatro (3%). Houve dois RN que apresentam concomitantemente HIPV e LPVQ.

Foi possível avaliar, entre os 24-30 meses, 121 (98%) das 124 crianças sobreviventes. Nas três crianças que não fizeram avaliação formal, foi possível excluir a ausência de sequelas através de contacto telefónico e/ou registo clínico. A avaliação do neurodesenvolvimento está descrita na Tabela 2. Doze (10%) crianças apresentaram sequelas graves, 10 (8%) com quociente global de desenvolvimento (QGD) < 70 ; quatro (3%) com PC; quatro (3%) com surdez aparelhada com prótese e uma com cegueira. Os casos de PC foram todos classificados como PC espástica bilateral, de nível funcional IV em dois casos e de nível funcional I-II em outros dois.

A sobrevida sem sequelas graves variou entre os 33% às 24 semanas e os 79% no grupo com IG ≥ 27 semanas de gestação (Fig. 2).

A IG a partir da qual sobreviveram sem sequelas graves mais de 50% dos RNEBP foram as 25 semanas e o PN entre 600-700 g (Fig. 3).

Os fatores de risco identificados na análise univariada como associados à ocorrência de óbito foram lesão cerebral grave, ventilação invasiva, ENC, CRIB ≥ 5 , sépsis precoce, PN < 700 g, reanimação neonatal com tubo endotraqueal, uso de surfactante, ausência de corticoterapia pré-natal, sépsis tardia, IG < 26 semanas, ser *outborn*.

Após regressão logística mantiveram significado estatístico, a lesão cerebral grave (ORA 15,3; IC95% 3,8-61; $p < 0,001$), a ENC (ORA 9,4; IC95% 2,5-35,5; $p = 0,001$) e o PN < 700 g (ORA 3,9; IC95% 1,3-11,7; $p = 0,013$) (Tabela 3).

Na Tabela 1 é possível observar a comparação entre os dois períodos de cinco anos definidos anteriormente. A mediana da IG foi idêntica, 27 semanas, mas a percentagem de RNEBP com IG < 26 semanas e PN < 700 g foi maior no segundo período.

Tabela 1. Características demográficas, morbidades neonatais e análise univariada entre os dois período de estudo				
Variável	Total (155)	2004-2008 n = 79	2009-2013 n = 76	p
Idade materna [mediana (limites)]	30 (15-44)	30 (18-44)	29,5 (15-40)	0,73
Escolaridade ≤ 9º ano* [n/total (%)]	25/128 (20)	17/61 (28)	8/67 (12)	0,023
Corioamnionite clínica [n (%)]	30 (19)	14 (18)	16 (21)	0,6
PN [mediana (limites)]	850 (440-995)	900 (460-995)	800 (440-985)	0,001
PN < 700g [n (%)]	35 (23)	12 (15)	23 (30)	0,025
IG [mediana (limites)]	27 (23-33)	27 (23-31)	27 (23-33)	0,21
IG < 26 semanas [n (%)]	36 (23)	13 (16)	25 (33)	0,018
CRIB ≥ 5 [n (%)]	77 (50)	36 (46)	41 (54)	0,29
LIG [n (%)]	26 (17)	10 (13)	16 (21)	0,16
Sexo masculino [n (%)]	84 (54)	45 (57)	39 (51)	0,48
Parto cesariana [n (%)]	102 (66)	49 (62)	53 (70)	0,31
Gemelaridade [n (%)]	39 (25)	21 (27)	18 (24)	0,67
Corticoides pré-natais [n (%)]	135 (87)	63 (80)	72 (95)	0,005
Corticoides ciclo completo [n (%)]	90 (58)	44 (56)	46 (61)	0,54
Outborn ([n (%)]	29 (19)	17 (22)	12 (16)	0,36
TET na sala partos [n (%)]	105 (68)	59 (75)	46 (61)	0,059
VMC [n (%)]	122 (79)	62 (78)	60 (79)	0,94
VNI inicial [n (%)]	32 (21)	9 (11)	23 (30)	0,007
Apenas VNI [n (%)]	24 (15)	8 (10)	16 (21)	0,08
Surfactante [n (%)]	106 (68)	53 (67)	53 (70)	0,72
PCA medicado [n (%)]	35 (23)	19 (24)	16 (21)	0,38
Sépsis tardia [†] [n/total (%)]	57/141 (40)	24/70 (34)	33/71 (46)	0,14
ENC [n (%)]	15 (10)	7 (9)	8 (11)	0,8
ROP ≥ 3 [‡] [n/total (%)]	7/120 (6)	1/61 (2)	6/59 (10)	0,059
Corticoides pós-natais [n (%)]	39 (25)	17 (22)	22 (29)	0,43
O ₂ 36 semanas [§] [n/total (%)]	18/128 (14)	6/62 (6)	12/64 (19)	0,14
Lesão cerebral [¶] [n/total (%)]	20/149 (13)	11/75 (15)	9/74 (12)	0,65
HPIV ≥ 3 [¶] [n/total (%)]	18/149 (12)	11/75 (15)	7/74 (9)	0,32
LPVQ [¶] [n/total (%)]**	4/149 (3)	3/75 (4)	1/74 (1)	0,36
Leite materno na alta [n/total (%)]	106/126 (84)	53/62 (85)	53/64 (83)	0,2
Óbito antes da alta [n (%)]	29 (19)	17 (22)	12 (16)	0,36
Óbito / sequela grave [n/total (%)]	43/155 (28)	24/79 (30)	19/76 (25)	0,45

CRIB - *Clinical Risk Index for Babies*; ENC - enterocolite necrosante; HPIV - hemorragia peri-intraventricular; IG - idade gestacional; LIG - leve para a idade gestacional; LPVQ - leucomalacia periventricular quística; O₂ - oxigénio; PCA - persistência do canal arterial; PN - peso ao nascer; QGD - quociente global desenvolvimento; ROP - retinopatia da prematuridade; TET - tubo endotraqueal; VMC - ventilação mecânica convencional; VNI - ventilação não invasiva.

* % com escolaridade conhecida.

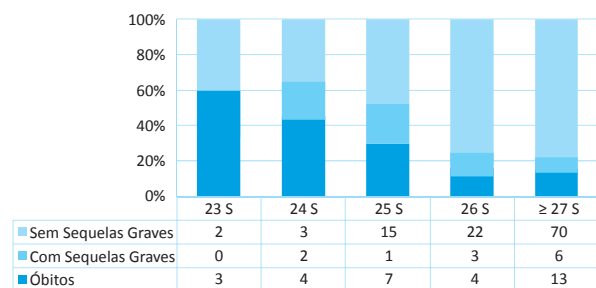
† Sobreviventes > 72 horas.

‡ % com observação oftalmológica.

§ % sobrevivente às 36 semanas idade pós-mestrua.

¶ % sobreviventes na alta.

** % sobreviventes na avaliação.



S - semanas.

Figura 2. Mortalidade, sequelas graves e sobrevida sem sequelas graves por idade gestacional.

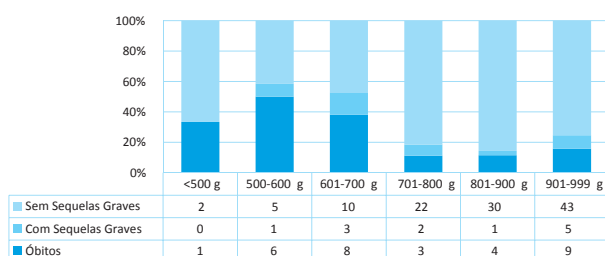


Figura 3. Mortalidade, sequelas graves e sobrevida sem sequelas graves por peso ao nascer

O limite de viabilidade pode ser definido pela idade da maturação fetal que assegura razoáveis hipóteses de sobrevida extra-uterina se oferecido suporte tecnológico.^{8,22} Utilizando esta definição, o limite da viabilidade neste estudo foi verificado às 24 semanas de IG. Há unidades que reportam como limite de viabilidade as 23 semanas, sem aumento significativo da morbidade neonatal,^{23,24} havendo contudo a preocupação do potencial aumento das sequelas no neurodesenvolvimento a longo prazo. Estas unidades investem em RN abaixo das 23 semanas de IG e dos 500 g de PN. Estes, na maioria das unidades, incluindo a nossa, são considerados demasiados imaturos para terem capacidade de sobreviver sem sequelas graves, preconizando-se apenas cuidados de conforto.

O limite de viabilidade pode também ser definido pela IG a partir da qual sobrevivem mais de 50% dos RN e em que pelo menos 50% dos sobreviventes evoluem sem sequelas graves.^{7,8} É universalmente aceite que, mais que a mortalidade isolada, só uma avaliação do neurodesenvolvimento a longo prazo permite avaliar o sucesso dos cuidados oferecidos nas unidades de cuidados intensivos neonatais (UCIN).¹ Por este motivo, considera-se esta segunda definição mais adequada.

Tabela 2. Neurodesenvolvimento aos 24-30 meses e análise univariada entre os dois períodos de estudo

Variável	Total (124)	2004-2008 n = 61	2009-2013 n = 63	p
Sequela grave [n (%)]	12 (10)	7 (11)	5 (8)	0,52
Surdez com prótese auditiva [n (%)]	4 (3)	3 (5)	1(2)	0,36
QGD < 70 [n (%)]	10 (8)	6 (10)	4 (6)	0,52
Paralisia cerebral [n (%)]	4 (3)	2 (3)	2 (3)	1
Cegueira [n (%)]	1 (1)	1 (2)	0 (0)	0,48

QGD - quociente global de desenvolvimento.

No segundo período verificou-se aumento da taxa de uso de corticoides pré-natais e foi mais utilizada a VNI como método inicial de ventilação.

Não houve diferenças significativas na mortalidade, morbidade neonatal e na avaliação neurológica aos 24-30 meses entre os dois períodos.

Os dois casos de PC do primeiro período estão classificados pelo GMFCS como de nível IV e os dois casos do segundo como de nível I-II.

Discussão

Um dos atuais desafios da perinatologia é definir um limite seguro de IG que garanta não apenas a sobrevida, mas a sobrevida isenta de sequelas graves.

Utilizando esta definição, no estudo presente o limite da viabilidade foi verificado às 25 semanas de IG, sobreponível à de outros registos nacionais e internacionais.^{7,8} Como referido na literatura e replicado também neste estudo, a mortalidade e sequelas graves diminuem com o aumento da idade gestacional.^{1,2,4,6,25-30}

Das morbidades neonatais reconhecidas como fatores de risco para sequelas do neurodesenvolvimento,³¹ nomeadamente a HPIV grave, a LPVQ, a DBP, a sépsis neonatal, a ENC e a ROP, todas foram replicadas neste estudo na análise univariada.

Vários estudos multicêntricos avaliaram o neurodesenvolvimento dos grandes pré-termos a longo prazo.^{25,27-32} No entanto, a heterogeneidade da população estudada torna difícil a sua comparação. Assim, por exemplo, o EPICURE²⁵ estuda RN com IG igual ou inferior a 26 sema-

nas, o EPIPAGE^{26,30} os RN com IG inferior a 32 semanas, o Victorian Infant Collaborative Study Group²⁹ regista os RN com IG inferior a 28 semanas. Dois estudos reportaram resultados em RNEBP. O *Vermont Oxford Trial* (VOT) demonstrou sequelas graves aos 18-24 meses em 34% dos sobreviventes e PC em 8,5%.²⁸ Outros autores, num estudo realizado a partir do registo nacional de muito baixo peso aos 2-3 anos de idade, reportaram 21% de sequelas do neurodesenvolvimento, com 9,7% de PC.³² No nosso estudo, as sequelas graves que foram registadas aos 24-30 meses foram inferiores às referidas na literatura.^{1,2,5,28,32} Contudo, é necessário ser muito cautelosos pois, como já referido, os estudos são muito heterogêneos, a metodologia não é uniforme, as escalas de avaliação do desenvolvimento utilizadas são diferentes, bem como a idade em que estas são aplicadas. Tal como noutros estudos, o défice cognitivo foi a

sequela mais frequentemente observada.^{25,27-30,32}

Estudos mais recentes demonstram uma pequena diminuição nas sequelas no neurodesenvolvimento,^{2,29} sobretudo da paralisia cerebral,^{2,5,29,33} refletindo melhoria dos cuidados neonatais, maior utilização de corticoides pré-natais, maior uso de cafeína, menor recurso aos corticoides pós-natais e instituição de medidas preventivas de infeção.^{2,5,29} Neste estudo verificou-se também uma tendência para diminuição das sequelas, 11% vs 8%, embora não significativa, mantendo-se inalterável a taxa de PC.

Não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas na mortalidade entre os dois períodos de estudo. A maior imaturidade no segundo período pode justificar a não redução da mortalidade, ou pode ter sido atingido um patamar na taxa da mortalidade, difícil de reduzir, como apontado noutros estudos.^{1-3,8,29}

Tabela 3. Fatores de risco associados a morte / sequelas graves no neurodesenvolvimento aos 24-30 meses

	Sequela grave / morte n = 43	Sem sequela grave n = 112	p	OR	OR ^a
IG (S) [mediana (limites)]	26 (23-32)	27 (23-33)	< 0,001		
PN (g) [mediana (limites)]	780 (480-995)	867 (440-995)	0,035		
IG < 26 S [n (%)]	16 (37)	20 (18)	0,008	2,8 (1,3-6,2)	
PN < 700 g [n (%)]	18 (42)	17 (15)	< 0,001	4,0 (1,8-8,9)	3,9 (1,3-11,7)
Sem Corticoide prenatal [n (%)]	10 (23)	10 (9)	0,017	3,0 (1,2-8,0)	ns
Outborn [n (%)]	13 (30)	16 (14)	0,023	2,6 (1,1-6,0)	ns
Género masculino [n (%)]	26 (60)	58 (52)	0,33		
CRIB ≥ 5 [n (%)]	35 (81)	42 (38)	< 0,001	7,2 (3,1-17,1)	ns
Gemelar [n (%)]	10 (23)	29 (26)	0,73		
Cesariana [n (%)]	25 (58)	77 (69)	0,21		
LIG [n (%)]	9 (21)	17 (15)	0,39		
Reanimação [n (%)]	36 (84)	69 (62)	0,008	3,2 (1,3-7,8)	ns
VMC [n (%)]	42 (98)	80 (71)	< 0,001	16,8 (2,2-127)	ns
Surfactante [n (%)]	36 (84)	70 (63)	0,011	3,1 (1,3-7,6)	ns
PCA medicado [n (%)]	6 (14)	29 (26)	0,32		
DBP (O ₂ 36 S) [n (%)]	4 (9)	14(13)	0,17		
ROP > 3 [n (%)]	4 (9)	3 (3)	0,003	13,7 (2,7-70,2)	
Lesão cerebral [n (%)]	16 (44)	4 (4)	< 0,001	21,4 (6,4-70,7)	15,3 (3,8-61)
HPIV >3 [n (%)]	14 (33)	4 (4)	< 0,001	16,4(4,9-54,5)	
LPVQ [n (%)]	3 (7)	1 (1)	0,006	24,9 (2,4-257)	
Sépsis precoce [n (%)]	6 (14)	4 (4)	0,029	4,3 (1,1-16)	ns
Sépsis tardia [n (%)]	18 (42)	39 (35)	0,008	3,0 (1,3-7,1)	ns

CRIB - *Clinical Risk Index for Babies*; DBP - displasia broncopulmonar; ENC - enterocolite necrosante; HPIV - hemorragia peri-intraventricular; IC - intervalo de confiança; IG - idade gestacional; LIG - leve para a idade gestacional; LPVQ - leucomalácia periventricular quística; ns - não significativo; OR - *odds ratio*; ORa - *odds ratio* após regressão logística das variáveis estatisticamente significativas; O₂ - oxigénio; PCA - persistência do canal arterial; PN - peso ao nascer; QGD - quociente global desenvolvimento; ROP - retinopatia da prematuridade; S - semanas; TET - tubo endotraqueal; VMC - ventilação mecânica convencional; VNI - ventilação não invasiva;

No presente estudo não se observou uma diferença significativa na sobrevida sem sequelas graves relacionada com o tipo de parto, cesariana comparativamente a parto vaginal. Tem sido questionado o papel neuroprotetor da cesariana, que evitaria o trauma de um parto vaginal, sobretudo nos RN em apresentação pélvica. Há autores que sugerem que a cesariana melhora a taxa de mortalidade³⁴ mas uma revisão recente afirma que face aos conhecimentos atuais não existe justificação para recomendar a sua realização por rotina.³⁵

Os fatores de risco independentes encontrados para a ocorrência de morte ou sequelas graves foram a lesão cerebral, a ENC e o PN < 700 g.

A sépsis, a ENC e a lesão cerebral grave são fatores de risco reconhecidos quer para mortalidade³⁶ quer para alterações no neurodesenvolvimento.³⁷⁻⁴⁷ A associação entre lesão cerebral grave e as sequelas, sobretudo a nível motor, são bem conhecidas e reportadas em vários estudos.⁴¹⁻⁴⁵

Os efeitos deletérios da infeção neonatal no neurodesenvolvimento parecem intimamente relacionadas com a lesão da substância branca que ocorre devido à libertação e circulação de citocinas pró-inflamatórias.^{37,41,43}

A ocorrência de ENC foi semelhante à referida na literatura,^{12,28,41} apesar de se registarem valores de utilização superiores a 80% de aleitamento materno na alta. Não foi no entanto avaliado o início de introdução do aleitamento materno, e a introdução precoce tem sido referida como benéfica na diminuição da taxa de ENC.⁴⁸

Conhecendo os fatores de risco, deverão ser tomadas medidas para a sua redução. Não existindo até à data medidas eficazes para redução da prematuridade, os esforços devem ser direcionados para a diminuição da incidência de sépsis nosocomial, ENC e lesão cerebral.

Na literatura têm sido reportadas melhorias das taxas de infeção com a implementação de um conjunto de medidas de alto impacto, também denominadas “*care bundles*”, para a inserção e manipulação dos cateteres venosos centrais (CVC).^{49,50} Mas a medida com mais impacto é uma higienização das mãos correta⁴⁹ e todos os esforços devem ser desenvolvidos para aumentar a adesão a esta medida de baixo custo e de grande eficácia. De salientar que a infeção foi referida como a causa da morte em quase 50% dos casos.

A utilização do sulfato de magnésio, em situações de parto eminente a partir das 24 semanas, tem sido associada à diminuição da lesão cerebral. Ensaio clínico demonstraram o seu efeito neuroprotetor, com diminuição significativa da mortalidade e de paralisia cerebral.⁵¹ Apesar dos resultados descritos serem sobreponíveis a outros trabalhos publicados a nível internacional, há poucos trabalhos nacionais com esta abrangência. Salientam-se como limitações deste estudo o ser apenas

referente a um centro, pelo que o tamanho da amostra é pequeno, e a idade na avaliação do neurodesenvolvimento. O ideal seria seguir estes RN, a longo prazo, na idade pré-escolar e adolescência, altura em que se tornam mais evidentes as sequelas ligeiras, mas com grandes implicações a nível socioeconómico, como são as alterações do comportamento e as dificuldades escolares.

Neste estudo, a sobrevivência sem sequelas aumentou com a IG. O limite da viabilidade neste estudo foi as 25 semanas. A ENC, a lesão cerebral grave e o peso ao nascimento inferior a 700 g associaram-se a uma maior morbi-mortalidade e a um aumento das sequelas graves a longo prazo.

O QUE ESTE ESTUDO TRAZ DE NOVO

- A qualidade dos cuidados intensivos neonatais prestada aos recém-nascidos de extremo baixo peso deve ser avaliada não apenas pelas taxas de mortalidade, mas também no conhecimento das sequelas do neurodesenvolvimento a longo prazo.
- A taxa de sobrevivência foi de 80% e a de sobrevivência sem sequelas graves de 72%.
- A idade gestacional e o peso de nascimento acima dos quais sobreviveram sem sequelas graves mais de 50% dos recém-nascidos de extremo baixo peso foram as 25 semanas e os 600-700 g.
- Os fatores de risco independentes para a morte e sequelas graves foram a enterocolite necrosante, lesão cerebral e o peso de nascimento inferior a 700 g.

Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proteção de Pessoas e Animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos Dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Correspondência

Cristina Resende
mcristina.resende@gmail.com

Recebido: 19/12/2015

Aceite: 22/03/2016

Referências

1. Stephens BE, Vohr BR. Neurodevelopmental outcome of the premature infant. *Pediatr Clin North Am* 2009;56:631-46.
2. Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, Siner B, Taylor G, Schluchter, et al. Improved neurodevelopmental outcomes for extremely low birth weight infants in 2000-2002. *Pediatrics* 2007;119:37-45.
3. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010;126:443-56.
4. Tommiska V, Heinonen K, Lehtonen L, Renlund M, Saarela T, Tammela O, et al. No improvement in outcome of nationwide extremely low birth weight infant populations between 1996-1997 and 1999-2000. *Pediatrics* 2007;119:29-36.
5. Hintz SR, Poole WK, Wright LL, Fanaroff AA, Kendrick DE, Laptook AR, et al. Changes in mortality and morbidities among infants born at less than 25 weeks during the post-surfactant era. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F128-33.
6. Wilson-Costello D, Payne A. Long-term neurodevelopmental outcome of preterm infants: Epidemiology and risk factors [consultado em 1 de dezembro de 2015]. Disponível em <http://www.uptodate.com>
7. Seri I, Evans J. Limits of viability: Definition of the gray zone. *J Perinatol* 2008;28:S4-8.
8. Branco M, Mimoso G. Consenso clínico da Sociedade Portuguesa de Neonatologia – Limite da viabilidade [consultado em 1 de dezembro de 2015]. Disponível em <http://www.lusoneonatologia.com/site/upload/consensos/2014>
9. Tyson JE, Parikh NA, Nehal AP, Langer J, Green C, Higgins RD. Intensive care for extreme prematurity - moving beyond gestational age. *N Eng J Med* 2008;35:1672-81.
10. International Neonatal Network. The CRIB (clinical risk index for babies) score: A tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. *Lancet* 1993;342:193-8.
11. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: Treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986;33:179-201.
12. Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart update with recent data and new format. *BMC Pediatric* 2003;3:13.
13. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
14. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123:991-9.
15. Volpe JJ. Intracranial hemorrhage: Germinal matrix-intraventricular hemorrhage of the premature infant. In: Volpe JJ, editor. *Neurology of the newborn*. 5th ed. Philadelphia: Saunders - Elsevier; 2008.p.517-88.
16. de Vries LS, Eken P, Dubowitz LM. The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound. *Behav Brain Res* 1992;49:1-6.
17. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M, Damiano D, et al. A report: The definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl* 2007;49:8-14.
18. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:214-23.
19. Taborda A, Pereira A, Graça A, Conceição C, Faria C, Trindade C, et al. Revisão do consenso de neuro-imagiologia neonatal – versão maio 2013 [consultado em 1 de dezembro de 2015]. Disponível em <http://www.lusoneonatologia.com/site/upload/consensos/2010-Neuroimagiologia.pdf>
20. Bellman M, Lingam S, Aukett A. Schedule of growing skills II - Escala de avaliação das competências no desenvolvimento infantil II, dos 0 aos 5 anos. Lisboa: CEGOC-TEA; 2003.
21. Luiz D, Faragher B, Barnard A, Knoesen N, Kotras N, Burns L, et al. Griffiths mental developmental scales – extended revised. Oxford: Hogrefe; 2006.
22. Skupski DW, Chervenak FA, McCullough LB, Bancalari E, Haumont D, Simeoni U, et al. Ethical dimensions of periviability. *J Perinat Med* 2010;38:579-83.
23. Express group. Incidence of and risks factors for neonatal morbidity after active perinatal care: Extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS). *Acta Paediatr* 2010;99:978-92.
24. Express Group, 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;301:2225-33.
25. Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med* 2005;352:9-19.
26. Larroque B, Bréart G, Kaminski M, Dehan M, André M, Burguet A, et al. Survival of very preterm infants: Epipage, a population based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Ed* 2004;89:F139-44.
27. Fily A, Pierrat V, Delpont V, Breat G, Truffert P. Factors associated with neurodevelopmental outcome at 2 years after very preterm birth: The population-based Nord-Pas-de-Calais EPIPAGE cohort. *Pediatrics* 2006;117:357-66.
28. Mercier CE, Dunn MS, Ferrelli KR, Howard DB, Soll RF. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants from the Vermont Oxford Network: 1998-2003. *Neonatology* 2010;97:329-38.
29. Doyle L, Roberts G, Anderson P. Outcomes at age 2 years of infants < 28 weeks' gestational age born in Victoria in 2005. *J Pediatr* 2010;156:49-53.
30. Larroque B, Ancel PY, Marret S, Marchand L, André M, Arnaut C, et al. Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): A longitudinal cohort study. *Lancet* 2008;371:813-20.
31. Bassler D, Stoll BJ, Schmidt B, Asztalos EV, Roberts RS, Robertson CM, et al. Using a count of neonatal morbidities to predict poor outcome in extremely low birth weight infant: Added role of neonatal infection. *Pediatrics* 2009;123:313-8.
32. Cunha M, Bettencourt A, Almeida A, Mimoso G, Soares P, Tomé T. O recém-nascido de extremo baixo peso. Estado aos 2-3 anos. Resultados do registo nacional de muito baixo peso de 2005 e 2006. *Acta Pediatr Port* 2013;44:1-8.

33. Platt MJ, Cans C, Johnson A, Surman G, Topp M, Torrioli MJ, et al. Trends in cerebral palsy among infants of very low birthweight (<1500 g) or born prematurely (<32 weeks) in 16 European centres: A database study. *Lancet* 2007;369:43-50.
34. Malloy MH. Impact of cesarean section on neonatal mortality rates among very preterm infants in the United States, 2000-2003. *Pediatrics* 2008; 122:285-92.
35. Alfirevic Z, Milan SJ, Livio S. Caesarean section versus vaginal delivery for preterm birth in singletons. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;6:CD000078.
36. Patel RM, Kandefor S, Walsh MC, Bell EF, Carlo WA, Laptook AR, et al. Causes and timing of death in extremely premature infants from 2000 through 2011. *N Engl J Med* 2015;372:331-40.
37. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA* 2004;292:2357-65.
38. Adams-Chapman I, Stoll BJ. Neonatal infection and long-term neurodevelopmental outcome in the preterm infant. *Curr Opin Infect Dis* 2006;19:290-7.
39. Hentges CR, Silveira RC, Procianoy RS, Carvalho CG, Filipouski GR, Fuentefria RN, et al. Association of late onset sepsis with late neurodevelopment in the first two years of life of preterm infants with very low birth weight. *J Pediatr* 2014;90:50-7.
40. Schlapbach LJ, Aebischer M, Adams M, Natalucci G, Bonhoeffer J, Latzin P, et al. Impact of sepsis on neurodevelopmental outcome in a Swiss national cohort of extremely premature infants. *Pediatrics* 2011;128:e348-57.
41. Rees CM, Pierro A, Eaton S. Neurodevelopmental outcomes of neonates with medically and surgically treated necrotizing enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:F193-8.
42. Volpe JJ. Postnatal sepsis, necrotizing enterocolitis, and the critical role of systemic inflammation in white matter injury in premature infants. *J Pediatr* 2008;153:160-3.
43. Alshaikh B, Yusuf K, Sauve R. Neurodevelopmental outcomes of very low birth weight infants with neonatal sepsis: systematic review and meta-analysis. *J Perinatol* 2013;33:558-64.
44. Schulzke SM, Deshpande GC, Patole SK. Neurodevelopmental outcomes of very low-birth-weight infants with necrotizing enterocolitis: A systematic review of observational studies. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:583-90.
45. O'Shea TM, Kuban KC, Allred EN, Paneth N, Pagano M, Dammann O, et al. Extremely low gestational age newborns study investigators. Neonatal cranial ultrasound lesions and developmental delays at 2 years of age among extremely low gestational age children. *Pediatrics* 2008;122:e662-9.
46. Hamrick SE, Miller SP, Leonard C, Glidden DV, Goldstein R, Ramaswamy V, et al. Trends in severe brain injury and neurodevelopmental outcome in premature newborn infants: The role of cystic periventricular leukomalacia. *J Pediatr* 2004;145:593-9.
47. de Vries LS, Benders MJ, Groenendaal F. Progress in neonatal neurology with a focus on neuroimaging in the preterm infant. *Neuropediatrics* 2015;46:234-41.
48. Polin RA, Denson S, Brady MT. Strategies of prevention of health care associated infections in NICU. *Pediatrics* 2012;129:1085-93.
49. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, Sinopoli D, Chu H, Cosgrove S, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med* 2006;355:2725-32.
50. Ronnestad A, Abrahamsen TG, Medbo S, Reigstad H, Lossius K, Kaaresen PI, et al. Late onset septicemia in Norwegian national cohort of extremely premature infants receiving very early full human milk feeding. *Pediatrics* 2005;115:e269-76.
51. Magee L, Sawchuck D, Synnes A, von Dadelszen P. SOGC clinical practice guideline. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33:516-29.