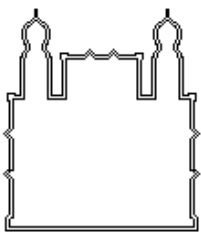


**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA
PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DA MULHER**

**ANÁLISE DE ACURÁCIA DE DIFERENTES ESCORES DE
MORBIMORTALIDADE PARA PRETERMOS ABAIXO DE 1000G.**

Daniel Hilário Santos Genu

**Rio de Janeiro
Março/2012**



**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA
PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DA MULHER**

**ANÁLISE DE ACURÁCIA DE DIFERENTES ESCORES DE
MORBIMORTALIDADE PARA PRETERMOS ABAIXO DE 1000G.**

Daniel Hilário Santos Genu

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher do Instituto Fernandes Figueira da Fundação Oswaldo Cruz, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Saúde Materno-infantil.

Área de Concentração: Saúde Materno-Infantil

Orientadora: Profa. Dra. Maria Elisabeth Lopes Moreira

**Rio de Janeiro
Março/2012**

**FICHA CATALOGRÁFICA NA FONTE
INSTITUTO DE COMUNICAÇÃO E INFORMAÇÃO
CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA EM SAÚDE
BIBLIOTECA DA SAÚDE DA MULHER E DA CRIANÇA**

G341a Genu, Daniel Hilário Santos
Análise de acurácia de diferentes escores de morbimortalidade
para pretermos abaixo de 1000g / Daniel Hilário Santos Genu. – 2012.
ix. ; 72f. ; fig. ; tab.

Dissertação (Mestrado em Saúde da Mulher e da Criança) –
Instituto Fernandes Figueira, Rio de Janeiro, R. J., 2012.

Orientador: Maria Elisabeth Lopes Moreira

Bibliografia: f. 68 – 70.

1. Prematuro. 2. Recém-nascido de Muito Baixo Peso./ Mortalidade.
4. Morbidade. I. Título.

CDD - 22ª ed. 618.92011

DEDICATÓRIA

Aos **MEUS PAIS**, que me ensinaram que não existe obra acabada,
existe apenas trabalho árduo, dedicação e amor. Sempre.

AGRADECIMENTOS

Ao amor da minha vida, por me surpreender todos os dias. Todos os dias são únicos ao seu lado.

À minha irmã, por me ensinar a amar sem exigir nada.

À minha avó, pelo seu exemplo, aprendi a olhar novamente para os pais que esperam de mim, uma palavra de conforto no momento difícil.

Aos meus queridos amigos, pela força e encorajamento nos momentos em que pensei que não fosse conseguir.

À Dra. Maria Elizabeth, pela oportunidade e por acreditar que eu seria capaz de chegar até aqui.

À equipe do Hospital Estadual Albert Schweitzer por acreditar nas minhas ideias e me ajudar a concretizá-las.

À equipe do arquivo do IFF e da Perinatal pela boa vontade na busca pelos prontuários.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BE	<i>Base Excess</i>
CRIB II	<i>Clinical Risk Index for Babies II</i>
CRIB	<i>Clinical Risk Index for Babies</i>
DBP	Displasia Broncopulmonar
DHEG	Doença Hipertensiva Específica da Gestação
DUM	Data da Última Menstruação
ECN	Enterocolite Necrotizante
FiO ₂	Fração Inspirada de Oxigênio
FIV	Fertilização <i>in vitro</i>
g	gramas
HIC	Hemorragia Intracraniana
HPVB	Hiperecogenicidade Periventricular bilateral
IG	Idade Gestacional
LMP	Leucomalácia Periventricular
MS	Ministério da Saúde
mmHg	Milímetros de Mercúrio
mMol/l	MiliMoles/litro
ng/ml	Nanogramas/mililitro
OR	Odds Ratio
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAM	Pressão Arterial Média
PaO ₂	Pressão Parcial de Oxigênio
PCA	Persistência do Canal Arterial

PIG	Pequeno para a Idade Gestacional
RN	Recém-nascido
RNEBP	Recém-nascido de extremo baixo peso ao nascimento
RNMBP	Recém-nascido de muito baixo peso ao nascimento
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic Curve</i>
ROP	Retinopatia da Prematuridade
SDR	Síndrome do Desconforto Respiratório
sem	semanas
SNAP	<i>Score for Neonatal Acute Physiology</i>
SNAP II	<i>Score for Neonatal Acute Physiology II</i>
SNAPPE	<i>Score for Neonatal Acute Physiology - Perinatal Extension</i>
SNAPPE II	<i>Score for Neonatal Acute Physiology - Perinatal Extension II</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TnT	Troponina T Cardíaca
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
UTIN	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal
vs.	versus

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 1 – Escore CRIB.....	17
Tabela 2 – Escore CRIB II.....	19
Tabela 3 – Escore SNAPPE II.....	22
Tabela 4 – Frequência de óbitos por Faixa de Idade Gestacional.....	40
Tabela 5 – Frequência de óbitos por Faixa Peso de Nascimento.....	41
Tabela 6 – Comparação das médias para Óbitos vs Sobreviventes.....	42
Tabela 7 – Diferenças de proporções e OR para Óbitos vs Sobreviventes.....	43
Tabela 8 – Áreas sob as Curvas ROC para Óbitos vs Sobreviventes.....	44
Tabela 9 – Comparação das médias para Sobreviventes Com/Sem Sequelas.....	46
Tabela 10 – Diferenças de proporções e Odds Ratio para Sobreviventes Com/Sem Sequelas.....	47
Tabela 11 – Áreas sob as Curvas ROC para sobreviventes Com/Sem Sequelas..	49
Tabela 12 – Comparação das médias para Troponina Cardíaca.....	50
Tabela 13 – Diferenças de proporções e OR para Troponina Cardíaca.....	51
Tabela 14 – Modelo Inicial para Óbito.....	53
Tabela 15 – Modelo Final para Óbito.....	54
Tabela 16 – Modelo Inicial para Sobrevida com sequelas.....	55
Tabela 17 – Modelo Final para Sobrevida com sequelas.....	56
Figura 1 – Fluxograma de coleta de dados.....	38
Figura 2 – Curvas ROC dos escores para Óbitos vs Sobreviventes.....	44
Figura 3 – Curvas ROC dos escores para Sobreviventes Sem/Com Sequelas.....	48

RESUMO

INTRODUÇÃO: Atualmente, cada vez maior é o interesse por indicadores para a avaliação de risco de óbito de RNs, principalmente em prematuros. Entretanto, escores como CRIB, CRIB II e SNAPPE II, e outros marcadores como a Troponina Cardíaca ainda não podem ser considerados como bons preditores para essa população.

OBJETIVO: Determinar a acurácia de diferentes escores (CRIB, CRIB II e SNAPPE II) e da Troponina Cardíaca como marcadores de mortalidade e sobrevida com sequelas em RNs com peso de nascimento menor de 1000g.

MATERIAL E MÉTODOS: Foram incluídos no estudo todos os RNs com peso de nascimento inferior a 1000g nascidos e admitidos na UTIN da Clínica Perinatal de Laranjeiras e do Instituto Fernandes Figueira/FIOCRUZ, no período maio de 2006 a maio de 2011. Foi realizada uma coleta de dados retrospectiva dos dados da gestação, do parto e do nascimento, e da internação até a Alta ou Óbito. Foram realizados testes estatísticos para diferenças de médias (teste t de Student) e de proporções (Qui-quadrado), medidas das áreas abaixo das Curvas ROC (Az) dos escores e Análise de Regressão Logística.

RESULTADOS: Os escores CRIB, CRIB II e SNAPPE II são bons preditores de mortalidade em menores de 1000g (Az 0,815; 0,835; 0,834 p -valor<0,001). Contudo, apenas os escores CRIB II e SNAPPE II são bons preditores de sobrevida sem sequelas (Az 0,709 e 0,737 p -valor<0,001). A Troponina Cardíaca positiva aumenta em três vezes o risco de óbito neonatal (OR: 3,15 p -valor: 0,017) e apresentou associação com acidose metabólica (OR: 2,88 p -valor: 0,02), APGAR 5º minuto menor que 7 (OR: 10,06 p -valor: 0,01), PCA (OR: 4,23 p -valor: 0,005) e HIC Graus III e IV (OR: 4,56 p -valor: 0,034). No Modelo de Regressão Logística, observou-se que Sepses Neonatais comprovadas (OR: 11,96 p -valor: 0,008), Enterocolite Necrosante (OR: 14,07 p -valor: 0,006) e Hemorragia Intracraniana (OR: 7,95 p -valor: 0,003) aumentam a chance de o RN evoluir ao óbito. Observou-se também que os RNs pequenos para a idade gestacional (OR: 12,35 p -valor: 0,036), do sexo masculino (OR: 8,19 p -valor: 0,005) ou que necessitaram de mais que duas doses de Surfactante exógeno (OR: 8,73 p -valor: 0,012) tiveram mais chance de sobreviver com sequelas. Na Análise de Regressão Logística, apenas o SNAPPE II apresentou associação com os desfechos estudados.

CONCLUSÃO: Os escores CRIB, CRIB II e SNAPPE II são bons preditores de mortalidade, e CRIB II e SNAPPE II também se revelaram bons preditores de sobrevida com sequelas. Após a Análise de Regressão Logística, apenas o SNAPPE II demonstrou ter associação com ambos desfechos, sendo considerado o melhor marcador de mortalidade e sobrevida com sequelas para a população de RNs com peso de nascimento menor de 1000g.

ABSTRACT

BACKGROUND: Currently, there is an increasing interest in identify indicators for assessing risk of death in newborns, especially premature infants. Despite known scores as CRIB, CRIB II and SNAPPE II, and anothers as cardiac troponin, none of them are considered as good preditors for this population.

OBJECTIVE: To determine the accuracy of different scores (CRIB, CRIB SNAPPE II and II) and cardiac troponin as markers of mortality and survival with sequelae in newborns with birth weight under 1000g.

MATERIALS AND METHODS: The study included all newborns with birth weight less than 1000g born and admitted to the NICU Perinatal Laranjeiras Clinic and the Fernandes Figueira Institute / FIOCRUZ in the period May 2006 to May 2011. We performed a retrospective data collection of the data of pregnancy, labor and birth, and hospitalization until discharge or death. Statistical tests were performed for differences in means (t-test), and proportions (chi-square test), measuring of area under the ROC curve (AUC) of scores and logistic regression analysis.

RESULTS: Scores CRIB, CRIB II and SNAPPE II are good predictors of mortality in newborns under birth weight under 1000g (AUC 0,815 and 0,835 and 0,834 p -valor<0,001). However, only the scores SNAPPE II and CRIB II were good performances as predictors of survival with sequelae in our samples (AUC 0,709 and 0,737 p -valor<0,001). Cardiac Troponin positive increases at three times the risk of neonatal death (OR: 3,15 p -valor: 0,017) and was associated with metabolic acidosis (OR: 2,88 p -valor: 0,02), five-minute Apgar score of less than 7 (OR: 10,06 p -valor: 0,01), PDA (OR: 4,23 p -valor: 0,005) and HIC Grades III and IV (OR: 4,56 p -valor: 0,034). In the Logistic Regression Model, it was observed that proven neonatal sepsis (OR = 11.96 p -value: 0.008), necrotizing enterocolitis (OR = 14.07 p -value: 0.006) and intracranial hemorrhage (OR: 7.95 p -value: 0.003) increases the chance of an infant death evolve. It was also observed that the newborns small for gestational age (OR = 12.35 p -value: 0.036), male (OR: 8.19 p -value: 0.005) or who required more than two doses of surfactant exogenous (OR: 8.73 p -value: 0.012) were more likely to survive with sequelae. After logistic regression analysis, only SNAPPE II was associated with the outcomes studied.

CONCLUSION: The scores CRIB, CRIB II and II SNAPPE are good predictors of mortality, and CRIB II and II SNAPPE also proved good predictors of survival with sequelae. After logistic regression analysis, only the SNAPPE II demonstrated good association with both outcomes being considered the best marker of mortality and survival with consequences for the population of newborns with birth weight under 1000g.

“O mais importante de tudo é nunca deixar de se perguntar.

A curiosidade tem sua própria razão de existir.”

Albert Einstein

SUMÁRIO

Dedicatória.....	iii
Agradecimentos.....	iv
Lista de Abreviaturas e Siglas.....	v
Lista de Tabelas.....	vii
Resumo.....	viii
Abstract.....	ix
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. JUSTIFICATIVA.....	6
3. OBJETIVOS.....	10
4. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	12
5. HIPÓTESES.....	26
6. MATERIAL E MÉTODOS.....	28
7. RESULTADOS.....	37
8. DISCUSSÃO.....	57
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	65
10.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	67
11.APÊNDICE.....	71

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A mortalidade infantil pode ser considerada um dos melhores indicadores da qualidade da assistência à saúde, bem como das condições de vida de uma população. Apesar da queda importante na última década, decorrente da redução da mortalidade pós-neonatal (28 dias a 1 ano de vida) no Brasil, os índices são ainda elevados, devido a redução seguida por estagnação da mortalidade neonatal (0 a 27 dias de vida).¹

Em função disso, no ano de 2004, foi firmado o Pacto pela Redução da Mortalidade Materna e Neonatal, com o objetivo de reduzir a mortalidade neonatal. Este pacto foi reiterado em 2009, e o objetivo traçado foi o de reduzir em 5% as taxas de mortalidade neonatal nas regiões da Amazônia Legal e do Nordeste.¹

Nos dias de hoje, o componente neonatal da mortalidade infantil representa 60 a 70% das mortes no primeiro ano de vida, o qual está vinculado aos cuidados na gestação, no parto e no período neonatal, em todos os níveis de complexidade. Portanto, maiores avanços na saúde da criança brasileira requerem maior atenção à saúde do recém-nascido.

A prematuridade é um dos maiores determinantes da mortalidade infantil e neonatal. Tem sido observado aumento da incidência de prematuridade e do baixo peso ao nascer em cidades como o Rio de Janeiro (12%) e Pelotas (16%).²

O baixo peso ao nascimento (<2500g) é outro fator de risco importante para a mortalidade infantil, com prevalência maior nas regiões sul e sudeste, o que pode estar relacionado às maiores taxas de cesarianas. Recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer (<1500g) representam de 0,9 a 1,4% dos

nascidos vivos, porém de 26 a 39% dos óbitos infantis ocorrem nesse grupo de recém-nascidos (RN), o que reforça a importância o reconhecimento do RN de Alto Risco e a necessidade da organização de uma assistência integral, qualificada e resolutiva a esta população.¹

Os RN de Alto Risco incluem os RN com Apgar de 5º minuto menor que 7 ao nascimento, os RN pretermos com peso ao nascimento menor que 2.000g, os RN com idade gestacional menor que 35 semanas e os RN com outras doenças graves. A esses recém-nascidos devem ser garantidos o acesso a leitos de UTI Neonatal especializada, a atenção qualificada ao parto, e o acompanhamento em ambulatórios de seguimento do RN de Alto Risco pelo menos até o segundo ano de vida, desejável até o quinto ano de vida, para melhor avaliação da cognição e da linguagem.²

Desde a década de 30, além do baixo peso ao nascimento, há evidências de que variáveis clínicas como o peso ao nascer, idade gestacional, raça, sexo e a nota do boletim de Apgar de 1º e 5º minutos de vida e uma diversidade de características maternas como: idade, situação conjugal, antecedentes reprodutivos, antecedentes de parto prematuro e morbidade materna (hipertensão, diabetes, infecção urinária, anemia, desnutrição, obesidade, entre outras) influenciam a mortalidade neonatal, entretanto são insuficientes para explicar a grande variação da mortalidade neonatal entre RN com características semelhantes.³

Essa variação, provavelmente, reflete diferenças na gravidade da doença à admissão do RN e na qualidade na assistência na unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN). Por conta disso, desde a década de 70, a busca por

novos indicadores para a avaliação do risco de morte entre os neonatos vêm ganhando importância.⁴

Em paralelo, nas últimas décadas observou-se um grande avanço nos cuidados neonatais o que possibilitou um aumento considerável da sobrevivência dos RN de muito baixo peso ao nascimento (RNMBP) e dos RN de extremo baixo peso ao nascimento (RNEBP). Além de sua alta taxa de mortalidade, este grupo de RN apresenta um maior número de complicações durante o período neonatal (como a Doença de Membrana Hialina, Persistência do Canal Arterial, Enterocolite Necrosante) e de sequelas a longo prazo (como a Displasia Broncopulmonar, Leucomalácia Periventricular e Retinopatia da Prematuridade). Com isso, além do interesse por marcadores de mortalidade que identificassem os RNs de maior risco para óbito neonatal precoce e tardio, mais recentemente, escores de mortalidade, como o SNAPPE II, foram desenvolvidos com o propósito de identificar os RN de maior risco em apresentar sequelas tardias, principalmente àquelas relativas à prematuridade.⁵

A avaliação da mortalidade e a busca por marcadores prognósticos já na admissão do recém-nascido produziram diversos estudos e inúmeros escores tanto para a toda população de RN (por exemplo, SNAP e SNAPPE II) quanto especificamente para prematuros (por exemplo, CRIB e CRIB II). Após trinta anos do advento da terapia de reposição de surfactante, um marco na neonatologia, a preocupação atual é com a sobrevivência de RN de baixo e extremo baixo peso ao nascimento sem sequelas cognitivas graves. Nesse sentido, poucos estudos foram realizados, com resultados muito variáveis.

O presente estudo tem como objetivo, a análise da acurácia de conhecidos marcadores de mortalidade e morbidade (SNAPPE-II, CRIB e

CRIB-II) e de um marcador bioquímico (Troponina) utilizando-os como marcadores de risco para mortalidade e sobrevida com sequelas, para recém-nascidos com peso de nascimento menor de 1000g.

2. JUSTIFICATIVA

2. JUSTIFICATIVA

A motivação inicial deste estudo partiu de uma inquietação advinda do fato que as UTI Neonatais estão recebendo cada vez mais, prematuros cada vez menores, com expectativas as mais diversas, devido ao fato gerador da prematuridade extrema. As unidades neonatais recebem recém-nascidos pretermos devido a casos de DHEG grave, gestação múltipla, trabalho de parto sem causa conhecida e até mesmo casos de gestação explicitamente indesejada (tentativa de aborto).

Na grande maioria dos casos, o núcleo familiar, bem como, todo o resto da família, se depara com uma situação bastante peculiar. Se por um lado, os pais desejam que o fruto da gestação (mesmo não tendo chegado ao termo) seja capaz de sobreviver, para que eles possam então levá-los para casa; por outro lado, os pais passam a viver a angústia de vivenciar o sofrimento de seus filhos entre procedimentos médicos e de enfermagem. De um lado, a esperança. Do outro lado, a dor. Entre os dois lados: o profissional médico.

Mesmo nos dias atuais em que as UTINs possuem em seu quadro clínico, profissionais como psicólogos, fisioterapeutas, fonoaudiólogos, profissionais de enfermagem; é na figura do médico, que em grande parte, a família centraliza as expectativas das boas e más notícias. Em situações limítrofes, o médico necessita de informações técnicas precisas para ser franco e objetivo ao ser o portador de informações de prognóstico a curto prazo, risco de morte e de sequelas graves.

Atualmente, no debate legal, ético e profissional acerca do tratamento, ou manutenção deste, em recém-nascidos de extremo baixo peso dos países europeus, fica claro que não há respostas fáceis. Se por um lado, a

responsabilidade médica profissional diante de situações diárias extremas pode confundir compaixão com integridade médica e legal. Por um outro lado, há os que defendem a não manutenção da vida de recém-nascidos que apresentem sérias condições médicas. Muitos são os fatores que influenciam a tomada de decisão nesses casos trágicos, como o contexto legal, proibições, restrições e os códigos profissionais. Um consenso é a adoção de protocolos para a definição dos critérios médicos de extrema gravidade. Outro ponto crucial é assistência humanizada e a participação da família em todas as tomadas de decisão.⁶

A OMS fixa um limite da viabilidade acima de 22 semanas ou 500 gramas de peso de nascimento. Isto cria uma “zona obscura” acerca do nascimento que ocorre com uma idade gestacional entre 23 e 25 semanas. Nesses casos, a reflexão ética é em função da incerteza no prognóstico, da mortalidade precoce e na morbidade e, por consequência, na “boa” atitude terapêutica nesse período. Tanto nesses casos de nascimentos com idade gestacional entre 23 e 25 semanas, quanto em nascimentos prematuros de qualquer ordem, os escores de gravidade são fundamentais, também, para oferecer aos pais dados objetivos sobre mortalidade, morbidade, e prognóstico a curto e longo prazo.⁷

A avaliação da mortalidade e a busca por marcadores prognósticos já na admissão do recém-nascido produziram diversos estudos. Atualmente, os estudos têm se voltado para o prognóstico a longo prazo de RNs de baixo e extremo baixo peso. Nesse sentido, poucos estudos foram realizados, com resultados muito variáveis. Um estudo recente avaliou o SNAP-II e o SNAPPE-II como preditores de mortalidade para esta população, que possui alto índice

de mortalidade neonatal, produziu uma coorte prospectiva de 1467 RNs com idade gestacional abaixo de 28 semanas, concluiu que estes escores podem ser utilizados como preditores de mortalidade para essa população, porém sem referencia às morbidades (PCA, NEC, HIC, DBP, LPV e ROP).⁸

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Determinar a acurácia de diferentes marcadores prognósticos para mortalidade e sobrevida com Hemorragia Intracraniana, Enterocolite Necrosante, Displasia Broncopulmonar e Leucomalácia Periventricular, em recém-nascidos com peso de nascimento menor de 1000g.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Avaliar a associação entre Troponina T cardíaca positiva e desfechos de gravidade em RNs de extremo baixo peso ao nascimento;
2. Comparar escores de mortalidade neonatal (CRIB, CRIB II e SNAPPE II) e determinar sua acurácia no prognóstico de gravidade em pretermos de extremo baixo peso ao nascimento.

4. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

4. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Escores de mortalidade ou de gravidade da doença são utilizados de longa data em medicina intensiva, tanto em adultos como em crianças, inclusive em neonatologia. Inicialmente, os estudos desejavam criar sistemas de pontuação (ou escore) para a predição de mortalidade, morbidade a curto e longo prazo, além de serem utilizados, na prática clínica para estimar prognósticos individuais. Já existem sistemas de saúde, que utilizam estes escores de mortalidade para estabelecer uma relação entre a gravidade da doença dos recém-nascidos atendidos e a alocação de recursos humanos e financeiros. Devido aos consideráveis gastos com seu tratamento e os diferentes níveis de complexidade de atendimento em Neonatologia, o atendimento de alta complexidade oferecido a prematuros de extremo baixo peso tem sido o foco atual desta discussão.⁸

Atualmente, quando um gestor de saúde deseja alocar recursos em diferentes UTINs, um aspecto importante é a comparação das taxas de mortalidade neonatal entre elas. Contudo, taxas de mortalidade não ajustadas pela gravidade da doença dos RNs admitidos em cada UTIN podem obscurecer as possíveis diferenças no cuidado neonatal que influenciam diretamente as taxas de mortalidade. A alocação dos recursos humanos e financeiros necessita da classificação das UTINs para a gestão adequada e bem direcionada dos mesmos, de acordo com o perfil da população de RNs que cada UTIN presta atendimento especializado. Atualmente, o SNAPPE-II e o CRIB são os escores mais utilizados para esse tipo de ajuste na classificação das UTINs.⁹

O peso de nascimento e a idade gestacional têm sido tradicionalmente considerados como as principais variáveis fisiológicas para estimar o risco de mortalidade hospitalar. Entretanto, não parecem suficientes para se estabelecerem como indicadores de gravidade. Atualmente, além dos escores de mortalidade utilizarem tais variáveis clínicas, incluem também em seus escores, indicadores de hipóxia antenatal e neonatal, acidose metabólica (pH e Base Excess), malformações, dentre outros. Já existem estudos que utilizam marcadores bioquímicos como o Lactato e a Troponina Cardíaca como bons preditores de mortalidade.

Outras variáveis clínicas, como as notas do Boletim de APGAR de quinto e décimo minutos têm sido utilizados nos últimos 50 anos, na avaliação de gravidade de RNs. O pH medido através da coleta na artéria umbilical é também conhecido como um dos métodos mais objetivos de avaliação de risco de RNs. Em um estudo de 2001, foi observado que, como já é conhecido, o APGAR de 5º minuto é o tão bom preditor de desfechos neonatais quanto o pH sanguíneo, mesmo em RNs com acidose severa. A Combinação de um escore de APGAR de 5º minuto de 0 a 3 associada a valores de pH sanguíneo iguais ou menores que 7,0 aumenta muito o Risco Relativo para mortalidade em RNs pretermos e a termo. O APGAR de 5º minuto quanto mais baixo, maior seu poder de predição de morte neonatal precoce.¹⁰

Com o advento dos escores de mortalidade, já existem estudos que buscam comparar o poder de predição do peso de nascimento e dos escores de mortalidade SNAPPE, SNAPPE II e CRIB como preditores de mortalidade neonatal em pacientes menores de 1500g de peso de nascimento. Tal estudo obteve áreas sob as curvas ROC de respectivamente, 0,93, 0,84, 0,91 e de

0,82 para a variável peso de nascimento. Com isso, este estudo demonstrou que os escores são superiores ao peso de nascimento como preditores de mortalidade neonatal, entretanto, não há diferença significativa entre eles, o que demonstra que outros estudos devem ser desenvolvidos para a obtenção de resultados mais significativos. Comparativamente, observou-se apenas que quanto à aplicabilidade, o CRIB e o SNAPPE II são superiores devido à facilidade de serem realizados.¹¹

4.1. ESCORES DE MORTALIDADE

Rotineiramente, os marcadores de risco disponíveis, como peso de nascimento, idade gestacional e sexo, não são adequados para compreender a dimensão da gravidade. A partir de 1993, foram desenvolvidos escores como o *Score for Neonatal Acute Physiology* (SNAP) para recém-nascidos de todos os pesos de nascimento, validado como um preditor de mortalidade e morbidade. O SNAP é um escore que utiliza 34 variáveis fisiológicas geralmente disponíveis, como sinais vitais e resultados de testes laboratoriais. O SNAP, a primeira geração de escores de gravidade, apresentou complicações em sua utilização devido ao seu grande número de itens e sua complexidade.

O *Score for Neonatal Acute Physiology – Perinatal Extension* (SNAPPE), também proposto por Richardson et al. em 1993, utiliza as mesmas variáveis fisiológicas do SNAP e inclui outros parâmetros como o peso de nascimento, a nota obtida no Boletim de Apgar e a classificação do recém-nascido como

pequeno para a idade gestacional (PIG), pela classificação da adequação do peso para a idade gestacional de Alexanderⁱ.

A grande limitação do SNAP e do SNAPPE é o fato de suas realizações serem difíceis e elaboradas, ocasionando uma excessiva demanda de tempo, além do custo elevado.

Em 2001, os mesmos autores do SNAP e SNAPPE propuseram novos escores, o SNAP II e o SNAPPE II, que são testes simples, com variáveis em menor número e acuradas na área de prognóstico de mortalidade neonatal. A coleta de dados deve ser realizada nas primeiras 12 horas de vida, o que diminui a interferência do tratamento oferecido ao RN no escore.¹²

O *Clinical Risk for Babies score* (CRIB), desenvolvido para recém-nascidos com peso de nascimento menor de 1500g, consiste em três variáveis fisiológicas associadas ao peso de nascimento, idade gestacional e anomalias congênitas. O CRIB também foi validado como um preditor de mortalidade e morbidade. . Em 2003, o escore foi atualizado e simplificado com a publicação do CRIB II. Esta atualização foi para recalibrar o escore para dar conta dos avanços dos cuidados neonatais e para remover a fração inspirada de oxigênio (FiO₂) dos componentes.

4.1.1. CRIB - *Clinical Risk Index for Babies*

O escore *Clinical Risk for Babies* (CRIB) foi desenvolvido em 1993 pelo *International Network* (INN) como instrumento para quantificar o risco de mortalidade em recém-nascidos de muito baixo peso (peso de nascimento

ⁱ Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national References for fetal growth. *Obstet Gynecol.* 1996;87(2):163-168.

menor que 1500g) e menores de 31 semanas de idade gestacional. Este escore contempla as seguintes variáveis: peso de nascimento, idade gestacional, malformações congênitas, base excess, fração inspirada de oxigênio (FiO₂) mínima e máxima nas primeiras 12 horas de vida.

Tabela 1. Escore CRIB

Variáveis	Pontuação
Peso de Nascimento (g)	
> 1.350	0
851-1.350	1
701-850	4
≤ 700	7
Idade Gestacional	
> 24	0
≤ 24	1
Malformação Congênita	
Ausente	0
Sem risco de vida imediato	1
Com risco de vida imediato	3
BE máximo nas primeiras 12h de vida (mMol/L)	
> -7,0	0
-7,0 a -9,9	1
-10,0 a -14,9	2
≤ -15,0	3
FiO₂ mínima apropriada nas primeiras 12h de vida	
≤ 0,40	0
0,41 – 0,60	2
0,61 – 0,90	3
0,91 – 1,00	4
FiO₂ máxima apropriada nas primeiras 12h de vida	
≤ 0,40	0
0,41 – 0,60	1
0,61 – 0,90	3
0,91 – 1,00	5
TOTAL:	

Os valores do CRIB variam de 0 (zero) a 23 (vinte e três). Quanto maior a pontuação, maior a gravidade do RN. É um escore de fácil aplicação, pode

ser estratificado do menor ao maior risco de mortalidade em 0 a 5, 6 a 10, 11 a 15 e mais de 16 pontos.¹³

Um estudo recente que registrou dados de 163 pacientes, com o objetivo de utilizar o CRIB para prever a mortalidade neonatal em prematuros com peso de nascimento menor de 1500g, ao comparar as variáveis fisiológicas (Idade gestacional e Peso de Nascimento) com o CRIB, observou que o Peso de Nascimento e o CRIB possuem maior valor preditivo para mortalidade neonatal e para hemorragia intraventricular. Entretanto, quando foi realizada estratificação por Peso de Nascimento (menores de 1000g e com peso entre 1000 e 1500g) o CRIB não foi bom preditor de mortalidade para a faixa de peso de nascimento menor de 1000g.¹⁴

4.1.2. CRIB II - *Clinical Risk Index for Babies II*

Em 2003, o escore CRIB foi atualizado e simplificado com a publicação do CRIB II. Esta atualização foi para recalibrar o escore (através de um modelo de regressão logística), para dar conta dos avanços dos cuidados neonatais e para remover a fração inspirada de oxigênio (FiO_2) dos componentes. A FiO_2 foi excluída para que em comparações reais da qualidade do cuidado neonatal fosse utilizado um escore de ajuste de risco que não incluísse variáveis que fossem influenciadas pelo cuidado oferecido. Este escore é construído na forma de uma matriz que contempla as seguintes variáveis: Peso de Nascimento, Idade Gestacional, Sexo, Temperatura de Admissão e *Base Excess*. Os valores do CRIB II variam de 0 (zero) a 27 (vinte e sete). Quanto maior a pontuação, maior a gravidade do paciente.¹⁵

Tabela 2. Escore CRIB II

Variáveis	Pontuação
SEXO MASCULINO	
Peso de Nascimento / Idade Gestacional	
2751 a 3000	0
2501 a 2750	1 0
2251 a 2500	3 0 0
2001 a 2250	2 0 0
1751 a 2000	3 1 0 0
1501 a 1750	6 5 3 2 1 0
1251 a 1500	8 6 5 3 3 2 1
1001 a 1250	12 10 9 8 7 6 5 4 3 3
751 a 1000	12 11 10 8 7 7 6 6 6 6
501 a 750	14 13 12 11 10 9 8 8 8 8
251 a 500	15 14 13 12 11 10 10
	22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32
SEXO FEMININO	
Peso de Nascimento / Idade Gestacional	
2751 a 3000	0
2501 a 2750	1 0
2251 a 2500	2 0 0
2001 a 2250	1 0 0
1751 a 2000	3 1 0 0
1501 a 1750	6 4 3 1 0 0
1251 a 1500	7 5 4 3 2 1 1
1001 a 1250	11 10 8 7 6 5 4 3 3 3
751 a 1000	11 10 9 8 7 6 5 5 5 5
501 a 750	13 12 11 10 9 8 8 7 7 7
251 a 500	14 13 12 11 11 10 10
	22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32
Temperatura de Admissão (°C)	
<= 29.6.	5
29.7 a 31.2	4
31.3 a 32.8	3
32.9 a 34.4	2
34.5 a 36	1
36.1 a 37.5	0
37.6 a 39.1	1
39.2 a 40.7	2
>=40.8	3
Base Excess (mMol/L)	
< -26	7
-26 a -23	6
-22 a -18	5
-17 a -13	4
-12 a -8	3
-7 a -3	2
-2 a 2	1
>= 3	0
TOTAL:	

Entretanto, um componente do CRIB II (temperatura na admissão) pode ser influenciado pelo cuidado neonatal precoce, isto por que a temperatura de admissão pode ser resultado de cuidado neonatal de má qualidade e/ou reflexo de uma ressuscitação prolongada em um RN muito doente. Em função disso, recentemente uma recalibração do CRIB II para menores de 32 semanas de idade gestacional, um estudo com 3268 recém-nascidos entre 22 e 32 semanas de idade gestacional, evidenciou que utilizando um modelo de regressão logística de Cox, o CRIB II com e sem a temperatura de admissão melhora seu poder de predição de mortalidade, se tornando o CRIB II sem a temperatura de admissão, um excelente marcador de mortalidade neonatal em UTINs, inclusive para compará-las entre si.¹⁶

Após a criação do escore CRIB II, diversos estudos foram realizados com o objetivo de compará-lo com o CRIB, mas raros em populações de RNs menores de 1000g (extremo baixo peso ao nascimento). Um estudo, em especial, com o objetivo de compará-los numa população de 219 RNs menores de 1000g de peso de nascimento, realizou comparou CRIB, CRIB II e níveis séricos de Lactato, nas primeiras 12 horas de vida. Também utilizaram CRIB II combinado com o Lactato, numa tentativa de aumentar o poder preditivo do CRIB II. A Curva ROC do Lactato foi de 0,67, enquanto do escore CRIB e CRIB II foram de 0,81 e 0,82, respectivamente. Apesar de as análises demonstrarem que CRIB, CRIB II e Lactato são bons preditores de mortalidade neonatal (o Lactato bem inferior aos outros), o Lactato ao ser combinado com o CRIB II teve sua curva ROC de 0,82, similar à do CRIB II avaliado isoladamente, ou seja, o Lactato não aumentou o poder preditivo do CRIB II.¹⁷

Outro estudo foi conduzido com a finalidade de validar a eficácia do CRIB II em prever a mortalidade neonatal pré-alta em prematuros com idade gestacional menor de 32 semanas, em comparação com o CRIB. O fato de o CRIB II ter demonstrado ser mais eficiente em prever sobrevida e mortalidade nessa população (IG<32 semanas) sugere que a sobrevida depende tanto da condição de nascimento do RN quanto do cuidado neonatal. Conclui-se que mesmo sendo o CRIB II pouco afetado pelos fatores perinatais e apesar de sua boa predição de mortalidade, ainda são necessários estudos que avaliem a influência dos fatores pré e perinatais, que incluam variáveis como o uso de corticoterapia antenatal, doença materna, gravidez múltipla, escore de Apgar e o uso de surfactante.¹⁸

4.1.3. SNAPPE II -*Score for Neonatal Acute Physiology - Perinatal Extension II*

Em 2001, os mesmos autores do SNAP e SNAPPE propuseram o SNAPPE II, que é um teste mais simples, com variáveis em menor número e acuradas na área de prognóstico de mortalidade neonatal. O SNAPPE II aumentou a pontuação para as variáveis da extensão perinatal para que tivessem peso semelhante às variáveis fisiológicas no escore final. A análise destas deve ser realizada nas primeiras 12 horas de vida, o que diminui a interferência do tratamento oferecido ao RN no escore.¹⁰

O SNAPPE II contempla as seguintes variáveis: Pressão Arterial Média, Temperatura na admissão, Relação entre a Pressão Parcial de Oxigênio e a Fração Inspirada de Oxigênio, pH sanguíneo, convulsões múltiplas, peso de nascimento, volume urinário, Apgar de 5º minuto e avaliação da adequação do

Tabela 3. Escore SNAPPE II

Variáveis	Pontuação
Pressão Arterial Média	
Não avaliada	0
≥ 30 mmHg	0
20 a 29 mmHg	9
< 20 mmHg	19
Temperatura na admissão	
> 35,6 °C	0
35 a 35,6 °C	8
< 35 °C	15
Relação PaO₂/FiO₂	
Não existente	0
> 2,49	0
1 a 2,49	5
0,30 a 0,99	16
< 0,30	28
pH sanguíneo	
Não realizado	0
≥ 7,20	0
7,10 a 7,19	7
< 7,10	16
Convulsões Múltiplas	
Não	0
Sim	19
Volume Urinário	
Não medido (RN bem)	0
≥ 1 ml/kg/h	0
0,1 a 0,9 ml/kg/h (oligúria)	5
< 0,1 ml/kg/h	18
Peso de nascimento	
≥ 1000g	0
750 a 999g	10
< 750g	17
Pequeno para a Idade Gestacional (segundo Alexander)	
≥ percentil 3	0
< percentil 3	12
APGAR de 5º minuto	
≥ 7	0
< 7	18
TOTAL:	

peso de nascimento para a idade gestacional (segundo Alexanderⁱⁱ). A pontuação do SNAPPE II varia de 0 (zero) a 162 (cento e sessenta e dois). Quanto maior a pontuação, maior a gravidade do RN.¹⁰

Num estudo de 2009, com o objetivo de identificar escores de gravidade para RNs com idade gestacional menor de 28 semanas, foram estudados o SNAP II e o SNAPPE II e seu poder de predição. Foi observado que ambos escores de gravidade, em especial o SNAPPE II é um bom preditor de mortalidade na UTIN, bem como pode ser utilizado como preditor de desfechos desfavoráveis em RNs com idade gestacional entre 22 e 25 semanas, em consonância com outro estudo desenvolvido pela *Neonatal Research Network*.⁹

Outro estudo recente, com o objetivo de validar o SNAPPE II como preditor de gravidade, lesões cerebrais e/ou atraso do desenvolvimento, desenvolvido com 1399 RNs com idade gestacional menor de 28 semanas, observou que apesar do SNAPPE II ser um indicador de instabilidade fisiológica e gravidade da doença nas primeiras 12 horas de vida, este escore possui duas variáveis que oferecem informações sobre crescimento intrauterino restrito e baixo peso ao nascimento, o que reduz sua sensibilidade para variáveis de instabilidade fisiológica, sendo assim, apesar de este escore trazer informações sobre o risco de lesões cerebrais, como hemorragia intracraniana, o SNAPPE II não pode ser utilizado individualmente como preditor do neurodesenvolvimento.¹⁹

ⁱⁱ Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national References for fetal growth. *Obstet Gynecol.*1996;87(2):163-168.

4.2. TROPONINA CARDÍACA

A Troponina Cardíaca que possui um papel conhecido na triagem e no diagnóstico de isquemia miocárdica em adultos e crianças, atualmente é o melhor marcador de lesão miocárdica em adultos. Tal marcador bioquímico possui boa especificidade para o tecido miocárdico e alta sensibilidade inclusive para microlesões miocárdicas.²⁰

Existem poucos estudos em RNs sobre o comportamento da Troponina, entretanto, um estudo publicado no ano 2000, considerou as altas concentrações de Troponina Cardíaca em RNs prematuros com SDR como sugestivo da presença de lesão miocárdica, observando uma relação estatisticamente significativa entre altos níveis de Troponina e uso de aminas vasoativas, ventilação mecânica e índice de oxigenação.²¹

Em outro estudo mais recente, a Troponina cardíaca demonstrou que pode ser utilizada para determinar a magnitude da lesão (e da função) miocárdica de RNs com síndrome do desconforto respiratório (SDR) e/ou asfixia perinatal. Também foi observado que RNs prematuros em uso de inotrópicos devido a instabilidade hemodinâmica apresentaram níveis de Troponina mais elevados do que os RNs normotensos sem terapia inotrópica.²²

Em pacientes com idade gestacional menor que 32 semanas que apresentam quadro clínico que curse com hipotensão arterial sistêmica primária ou secundária a SDR ou asfixia perinatal, observou-se que altos níveis de Troponina cardíaca estão relacionados com pH e BE baixos, indicando uma interação entre acidose metabólica e dano miocárdico, ou seja, a Troponina possui um papel na identificação precoce do dano miocárdico secundário a insultos perinatais tanto em prematuros como em RNs a termo, o que sugere

que a Troponina pode ser um bom preditor de morbimortalidade neonatal em RNs com SDR, asfixia perinatal e hipotensão.²³

Também a Persistência do Canal Arterial (PCA), a alteração ecocardiográfica mais comum em prematuros, chegando a 60% em menores de 28 semanas, pode acarretar lesões miocárdicas graves e complicações como a insuficiência cardíaca congestiva, aumento da necessidade ventilatória e hemorragia pulmonar. Um estudo realizado com 80 RNs com idade gestacional entre 26 e 29 semanas observou diferença significativa dos níveis de Troponina entre os grupos de RNs com e sem PCA (0.43 versus 0.13, respectivamente), bem como redução dos níveis de Troponina com o tratamento da PCA associada à redução do diâmetro do Canal Arterial e do diâmetro da razão Aorta-VE, demonstrando assim que a Troponina pode ser um bom marcador de PCA, assim como da resposta ao tratamento, por refletir o dano miocárdico causado pela PCA.²⁴

Um estudo que buscou avaliar o comportamento da Troponina T cardíaca em RNs de muito baixo peso, em suas primeiras 48 horas de vida, observou que a persistência do Canal Arterial, a Idade Gestacional, o uso de Dopamina, o uso de diurético e a Dopplervelocimetria obstétrica alterada se associaram fortemente a altos níveis de Troponina T cardíaca, assim como, se associaram com pontuações altas em escores de gravidade (CRIB e SNAPPE II), sugerindo que a Troponina T cardíaca pode ser um bom marcador de gravidade em RNs de muito baixo peso ao nascimento. Também se observou que a Troponina T cardíaca pode contribuir para a identificação do dano miocárdico precoce e da disfunção/sobrecarga cardíaca, associado ou não à persistência do Canal Arterial.¹⁸

5. HIPÓTESES

5. HIPÓTESES

- O SNAPPE II é o melhor escore de mortalidade e morbidade neonatal para pretermos com peso de nascimento menor que 1000g.
- A Troponina Cardíaca positiva está associada à gravidade em pretermos com peso de nascimento menor que 1000g.

6. MATERIAL E MÉTODOS

6. MATERIAL E MÉTODOS

6.1. TIPOLOGIA DA PESQUISA

Trata-se de um estudo longitudinal, com coleta de dados retrospectiva, envolvendo uma coorte de recém-nascidos com peso de nascimento abaixo de 1000g, admitidos na Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal da Clínica Perinatal de Laranjeiras e no Berçário de Alto Risco do Instituto Fernandes Figueira/FIOCRUZ e acompanhados até a alta, no período de maio de 2006 a maio de 2011.

6.2. DESCRIÇÃO DO CAMPO DE ESTUDO

O estudo foi conduzido na UTI Neonatal da Clínica Perinatal de Laranjeiras, uma clínica particular de assistência terciária especializada no atendimento ao recém-nascido de alto risco e no Berçário de Alto Risco do Instituto Fernandes Figueira/FIOCRUZ, uma instituição pública de referência no Sistema Único de Saúde (SUS) para o atendimento ao RN de alto risco.

6.3. POPULAÇÃO DO ESTUDO

6.3.1. Critérios de inclusão:

Foram incluídos no estudo todos os RNs com peso de nascimento inferior a 1000g nascidos e admitidos na Unidade Neonatal da Clínica Perinatal de Laranjeiras e no Berçário de Alto Risco do Instituto Fernandes Figueira/FIOCRUZ, no período maio de 2006 a maio de 2011.

6.3.2. Critérios de exclusão:

Serão excluídos os RNs que apresentaram malformações congênitas ou

síndromes genéticas confirmadas clínica e laboratorialmente por um médico geneticista e aqueles transferidos durante o tratamento (antes dos desfechos estudados).

6.4. MÉTODOS E TÉCNICAS PARA COLETA DE DADOS

6.4.1. ANÁLISE DA AMOSTRA BIOQUÍMICA

As dosagens de Troponina T séricas registradas foram colhidas dos prontuários e anotadas na Ficha de Coleta. Quando haviam duas dosagens de Troponina anotadas (24 e 48 horas de vida), foi registrada na Ficha de Coleta a dosagem de maior valor. Nos casos em que o material não foi suficiente e não foi colhida nova amostra, foi considerado como material não colhido. As dosagens foram obtidas através da coleta de amostras de 0,3 ml de sangue em seringas com heparina sódica, e transportadas ao laboratório para serem separadas e congeladas a -20° C por um período de até três horas até a realização da análise.

A análise bioquímica foi realizada utilizando a Electsys Troponina T STAT imunoensaio (Roche) Os níveis de Troponina T sérica foram obtidos a partir de duas amostras colhidas entre 24 e 48 horas de vida. Serão considerados positivos valores de Troponina maiores que 0,1 ng/ml.²⁵

6.4.2. DADOS COLETADOS

Foram registrados os dados da história materna, do nascimento considerando os necessários para a realização dos escores de morbimortalidade (CRIB, CRIB II e SNAPPE II) e da evolução clínica do RN, até o desfecho (óbito) ou até a alta, quando foi avaliada a presença ou não dos

desfechos, tais Óbito, Retinopatia da Prematuridade, Leucomalácia Periventricular, Displasia Broncopulmonar e Hemorragia Intracraniana.

Foi utilizada uma Ficha de Coleta (em anexo) que contém os dados referentes ao nascimento, registrados na forma de local (Clínica Perinatal Laranjeiras ou Instituto Fernandes Figueira) e data do nascimento (dia, mês e ano), sem o registro do nome do RN ou de sua genitora, como forma de garantir o sigilo referente à privacidade dos sujeitos quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa.

Dados da gestação caracterizados pela idade gestacional, tipo de gravidez (única ou gemelar), número de consultas de pré-natal, uso de corticoterapia antenatal e presença ou não de sinais clínicos de Corioamnionite, Doença Hipertensiva Específica da Gestação (DHEG) e alterações à Dopplervelocimetria Obstétrica foram coletados.

Dados do parto e do nascimento caracterizados pelo tipo de parto (vaginal ou cesáreo), peso de nascimento, classificação da adequação do peso de nascimento para a idade gestacional (segundo Alexander), sexo, presença ou não de malformações congênitas, nota do Apgar do 5º minuto foram coletados.

Dados da internação, nas primeiras 24 horas de internação e de vida, considerando-se o pior momento do recém-nascido, caracterizados pela temperatura da admissão na unidade neonatal, pressão arterial média (avaliada em mmHg), presença ou não de convulsões múltiplas (duas ou mais), volume urinário (medido em ml/kg/hora) e frações inspiradas de oxigênio ofertadas ao RN, quando de sua maior (FiO₂ máxima) ou menor necessidade de oxigênio (FiO₂ mínima). Dados da Gasometria Arterial tais como pH, BE

(medido em mMol/litro) e relação entre pressão parcial e a fração inspirada de oxigênio também foram coletados.

Dados da internação, na primeira semana de vida, caracterizados por presença ou não de persistência de Canal Arterial, quando presente, o tipo de tratamento administrado, tais como tratamento clínico (restrição hídrica e uso de diuréticos), medicamentoso com Indometacina ou Ibuprofeno e tratamento cirúrgico (ligadura cirúrgica do Canal Arterial); presença ou não de Pneumotórax; presença ou não de hemocultura positiva (sepse comprovada com identificação do germe e antibiograma); uso de surfactante e o número de doses administradas; presença ou não de hemorragia intracraniana (Graus I a IV, segundo a classificação de Papile et alⁱⁱⁱ) na ultrassonografia transfontanela foram incluídos.

Desfechos descritos na alta hospitalar, caracterizados por tempo de ventilação mecânica, tempo de ventilação não invasiva (CPAP nasal e CPAP ciclado), evolução ou não para óbito (caso sim, não são considerados os desfechos subsequentes), presença ou não de alterações significativas na ultrassonografia transfontanela realizada pré-alta, tais como Leucomalácia Periventricular na forma difusa (não cística) ou na forma cística, Hemorragia Intracraniana (HIC) em reabsorção, outras alterações menos significativas; presença ou não de Retinopatia da Prematuridade e nos casos de presença de ROP, a necessidade de retinopexia cirúrgica; presença ou não de displasia

ⁱⁱⁱ 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 1500 g. *J Pediatr.* 1978;92:529-534.

broncopulmonar e, nos casos de presença, a necessidade de oxigênio com 36 semanas de idade gestacional corrigida; peso e perímetro cefálico na alta hospitalar, tempo de internação hospitalar também foram incluídos.

As notas geradas pelos escores de mortalidade (CRIB, CRIB II e SNAPPE II) foram registradas através de sua pontuação final.

6.4.3. DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS

Idade Gestacional (IG): Foi considerada a IG referida na ultrassonografia realizada no primeiro trimestre, até a 12^a semana de gestação, caso não seja possível, será considerada a data da última menstruação, seguida avaliação do RN pelo *New Ballard Score*.^{iv,26}

Corioamnionite: Sinais clínicos tais como febre materna, líquido amniótico com odor fétido, presença de exsudato purulento na face fetal da placenta e/ou leucocitose materna, podendo estar associada ou não a rotura prematura de membranas ovulares.

Persistência do Canal Arterial: Diagnóstico ecocardiográfico que demonstra a presença de fluxo no canal arterial. Quem não teve avaliação cardiológica (por exemplo, nos casos de óbitos precoces), foi considerado sem PCA. Quem não recebeu tratamento foi considerado como tendo sido realizado tratamento clínico (restrição hídrica, uso de diuréticos e medidas de suporte).

Pneumotórax: Presença de ar na cavidade pleural, diagnosticado na radiografia de tórax. Quando não havia relato no prontuário, foi considerado que não ocorreu pneumotórax.

^{iv} Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. *New Ballard score*, expanded to include extremely premature infants. *Pediatrics*.1991;119:417-423.

Retinopatia da prematuridade: Doença vasoproliferativa secundária à vascularização inadequada da retina imatura dos recém-nascidos prematuros, diagnosticada por oftalmologista com experiência em exame de mapeamento de retina em prematuros e conhecimento da doença, utilizando o oftalmoscópio binocular indireto.²⁷

Leucomalácia Periventricular Forma Difusa: Lesão isquêmica da Substancia branca cerebral, distribuída bilateralmente, próxima aos ângulos externos dos ventrículos laterais, detectada à ultrassonografia transfontanela, pelo aumento da ecogenicidade periventricular persistente por período superior a 14 dias, sem formação cística.

Leucomalácia Periventricular Forma Cística: Lesão isquêmica da substancia branca cerebral, identificada na ultrassonografia transfontanela, pela presença de pequenas imagens císticas com pelo menos 0,5 cm de diâmetro. Foi considerado, para fins de análise, o exame realizado próximo da Alta hospitalar (pré-Alta).^{28,31}

Displasia Broncopulmonar (DBP): Avaliação realizada quando o RN apresentar 36 semanas de Idade Gestacional corrigida ou na alta hospitalar (o que acontecer primeiro) e necessitou de oxigenioterapia com FiO_2 maior de 21% por pelo menos 28 dias; DBP leve, se na avaliação estiver em ar ambiente; DBP moderada, se necessitar de FiO_2 menor que 30%; DBP grave, se necessitar de FiO_2 maior que 30% associada ou não a pressão positiva (Ventilação mecânica ou CPAP nasal).²⁹

Enterocolite Necrosante (ECN): Quando houver apenas suspeita de Enterocolite - Grau I de Bell, que apresenta características clínicas muito

próximas a um quadro de piora infecciosa por Sepse sem foco intestinal, será considerada como ausente.³⁰

De acordo com o Manual de Operações da Rede Vermont-Oxford, foi considerada Enterocolite Necrosante quando o RN apresentava pelo menos um dos seguintes sinais clínicos: resíduo gástrico ou vômito de aspecto bilioso, distensão abdominal ou sangue vivo ou oculto nas fezes; associado a pelo menos um dos seguintes achados radiológicos: Pneumatose intestinal, presença de gás do trato hepatobiliar ou Pneumoperitônio.³¹

Sobrevida com sequelas: Foi definida quando o paciente sobreviveu com uma ou mais das seguintes morbidades: Hemorragia Intracraniana grave (Graus III e IV), Displasia Broncopulmonar Moderada ou Grave, Enterocolite Necrosante e Leucomalácia Periventricular na forma cística.³¹

6.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram utilizados o programa EPI-INFO versão 3.5.3. (2011) produzido pelo CDC (Center for Disease Control) para criação do banco de dados. Para análise estatística descritiva e multivariada foi utilizado o programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 19.0 for Windows.

As características da população foram descritas através de medidas de frequência, ou seja, médias, medianas e seus respectivos intervalos de confiança para variáveis numéricas e percentuais para variáveis categóricas. Utilizamos os testes estatísticos para diferenças de médias (teste t de Student) e de proporções (Qui-quadrado). Foi calculado o Odds Ratio para cada desfecho em separado e considerando a ausência dos quatro como um único desfecho: sobrevida com sequelas e seus respectivos intervalo de confiança.

Foi realizada a Análise Multivariada (Regressão Logística) para as variáveis independentes que preencheram o critério de significância estatística na Análise Univariada, como fatores de risco para Óbito e Sobrevida com sequelas.

6.6. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto foi apresentado e aprovado no Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto Fernandes Figueira e no SISNEP, com CAAE nº 0041.0.008.000-11. Em conformidade com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, das Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos, a coleta de dados nos prontuários foi iniciada apenas após a aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa do IFF.

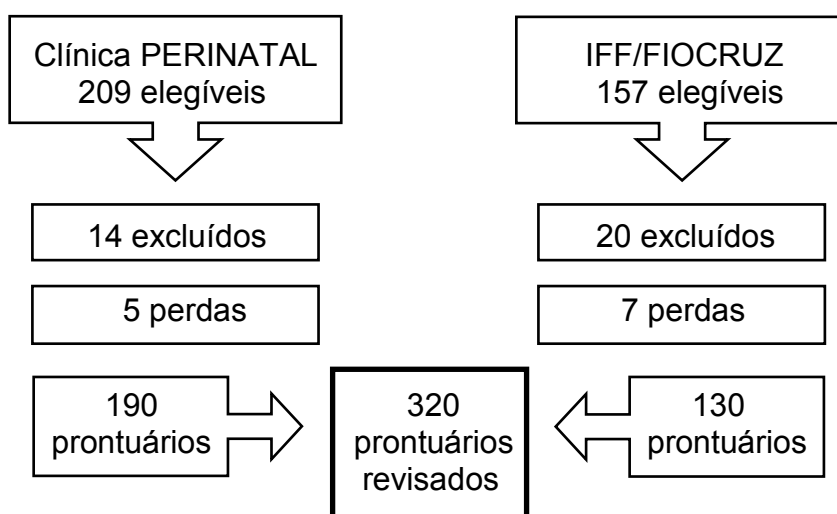
7. RESULTADOS

7. RESULTADOS

7.1. ANÁLISE DESCRITIVA DA CASUÍSTICA (n=320)

Foram selecionados inicialmente 366 prontuários de todos os RNs admitidos no período de 15 de maio de 2006 a 15 de maio de 2011 nas duas unidades que participaram do estudo. Houve perda de 12 prontuários (3,6%) e 34 prontuários foram excluídos. Portanto, foram revisados 320 prontuários.

Figura 1. Fluxograma de coleta dos dados.



No período citado foram admitidos 209 RNs pretermos com Peso de Nascimento menor de 1000g, na Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal da Clínica Perinatal de Laranjeiras. Foram 5 perdas de prontuários (não foram encontrados) e foram 14 prontuários excluídos (4 devido a malformações congênitas complexas, 3 devido a síndromes genéticas e 7 devido a transferências ocorridas antes dos desfechos estudados). O estudo foi realizado com 190 prontuários da UTIN da Clínica Perinatal de Laranjeiras.

No mesmo período, foram admitidos 157 RNs pretermos com Peso de Nascimento menor de 1000g, no Berçário de Alto Risco do Instituto Fernandes Figueira/FIOCRUZ. Foram 7 perdas de prontuários (dados incompletos) e 20

prontuários excluídos (10 por malformações congênitas complexas, 6 por síndromes genéticas e 4 por transferências ocorridas antes dos desfechos estudados). O estudo foi realizado com 130 prontuários do IFF.

Em relação às variáveis maternas, o Parto Vaginal correspondeu a 29%, geralmente devido a trabalho de parto prematuro sem causa ou incompetência istmo-cervical. O Parto Cesáreo correspondeu a 71%, sendo as principais causas de interrupção: Gestação Múltipla (33,1%), Doença Hipertensiva Materna (30,3%) podendo estar associada ou não a alterações da Dopplervelocimetria Obstétrica, como Centralização fetal (12,8%), Diástole Zero (10,6%) e Diástole Reversa (10,9%). Foram observados sinais de Corioamnionite em apenas 22,5%. A corticoterapia neonatal foi realizada em 70,6% dos casos.

Em relação ao nascimento, o Peso de Nascimento teve uma média de $751,5 \pm 169,8$ g, variando de 335 a 1000g. Já a Idade Gestacional teve uma média de $26,6 \pm 2,3$ semanas, variando de 20 a 35 semanas. O sexo masculino correspondeu a quase metade dos casos (51%). E quanto à adequação do Peso de Nascimento para a Idade Gestacional, 69,4% foram considerados pequenos (PIG), segundo Alexander^v. A nota do 5º minuto do Boletim de APGAR foi considerada menor que 7 em apenas 20% dos casos.

À admissão na UTI Neonatal, a temperatura de admissão medida teve uma média de $35,5 \pm 0,7$ ° Celsius, variando de 32,7 a 38,2° C. Na avaliação da Gasometria Arterial, o pH foi maior que 7,2 em 64% dos casos e o *Base Excess* teve uma média de $-8,87 \pm 4,86$, variando de -30,7 a 3,50.

^v Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national References for fetal growth. *Obstet Gynecol.* 1996;87(2):163-168.

Durante as primeiras semanas de vida, foi observada Persistência do Canal Arterial em 67,5% dos casos, sendo que desses casos 42,6% foram resolvidos com tratamento clínico (restrição hídrica e diuréticos), 44,4% foram resolvidos com Indometacina ou Ibuprofeno e apenas 13% necessitaram de fechamento cirúrgico do PCA. Não foi observada frequência elevada de Pneumotórax (7,5%), nem de Sepse comprovada por hemocultura positiva (7,8%).

A administração exógena de Surfactante foi realizada com apenas uma dose em 29,7% dos casos e duas ou mais doses foram administradas em 51,3% dos casos. A realização da ultrassonografia transfontanela na primeira semana de vida obteve resultados normais para a idade gestacional em 34% dos casos, tendo sido observadas hemorragia intraventricular (Graus I e II segundo Papille) em 12,5% dos casos, com dilatação ventricular (Grau III) em 5,3% dos casos. A Hemorragia Intracraniana parenquimatosa foi notada em 10,0% dos casos. Já a Hiperecogenicidade Periventricular Bilateral (HPVB) foi observada em 37,2% dos exames realizados nesse período.

Foram registrados 129 óbitos (40,3%), sendo que destes, 17% foram considerados óbitos precoces (ocorridos com menos de 24 horas de vida).

Tabela 4. Frequência de óbitos por Faixa de Idade Gestacional.

Idade Gestacional (sem)	Sobreviventes	Óbitos	Frequência (%)
21 a 24	17	52	75,36%
25 a 28	118	68	36,56%
29 a 32	55	8	12,70%

Os óbitos foram separados por faixas de Peso de Nascimento e Idade Gestacional. Como observado nas Tabelas 4 e 5, os óbitos ocorreram mais frequentemente nos RNs nascidos com idade gestacional entre 21 e 24 semanas e com peso de nascimento menor que 500g. Para fins de análise foram excluídos dois RNs, um com Idade Gestacional de 20 semanas e outro com Idade Gestacional de 35 semanas, considerados os extremos de Idade Gestacional para RNs com peso de nascimento menor que 1000g.

Tabela 5. Frequência de óbitos por Faixa de Peso de Nascimento.

Peso de Nascimento (g)	Sobreviventes	Óbitos	Frequência (%)
≤ 500	5	27	84,38%
501 – 750	45	69	60,53%
751 – 1000	140	32	18,60%

Os escores de interesse para o estudo obtiveram as seguintes pontuações: o CRIB teve uma média de $7,63 \pm 4,73$, mediana de 7, variando de 1 a 20 pontos. O CRIB II teve uma média de $12,28 \pm 3,11$, mediana de 12, variando de 6 a 21 pontos. O SNAPPE II teve uma média de $44,68 \pm 26,54$, mediana de 41, variando de 10 a 124 pontos.

7.2. ANÁLISE UNIVARIADA DA POPULAÇÃO (n=320)

7.2.1. COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS PARA ÓBITOS vs SOBREVIVENTES

Na tabela 6 estão descritas as variáveis numéricas significativas na comparação entre óbitos e sobreviventes. As variáveis escolhidas foram: Peso de Nascimento, Idade Gestacional, *Base Excess*, CRIB, CRIB II e SNAPPE II.

Os recém-nascidos sobreviventes apresentaram maior peso de nascimento, maior idade gestacional, maior *Base Excess* e menores notas de CRIB, CRIB II e SNAPPE II. Os óbitos apresentaram pontuação de CRIB e SNAPPE II aproximadamente duas vezes maior do que os sobreviventes. Todas as diferenças de médias foram estatisticamente significativas.

Tabela 6. Comparação das médias para Óbitos vs Sobreviventes.

Variáveis	Sobreviventes		Óbitos		p valor
	n	Média (DP)	n	Média (DP)	
Peso de Nascimento (g)	191	825,6 (\pm 129,9)	129	641,7 (\pm 162,7)	p<0,001
Idade Gestacional (sem)	191	27,4 (\pm 2,1)	129	25,2 (\pm 1,9)	p<0,001
Base Excess	187	-7,16 (\pm 3,53)	128	-11,38 (\pm 5,42)	p<0,001
Escore CRIB	191	5,5 (\pm 3,8)	129	10,75 (\pm 4,2)	p<0,001
Escore CRIB II	187	10,8 (\pm 2,4)	126	14,4 (\pm 2,7)	p<0,001
Escore SNAPPE II	191	32,1 (\pm 17,9)	129	63,2 (\pm 26,4)	p<0,001

7.2.2. DIFERENÇAS DE PROPORÇÕES PARA ÓBITOS x SOBREVIVENTES

Na Tabela 7 estão descritas as diferenças de proporções entre as variáveis categóricas de óbitos e sobreviventes. As variáveis escolhidas foram: Gestação Múltipla, Corticoterapia Antenatal, Corioamnionite, DHEG, Parto Cesáreo, Dopplervelocimetria Obstétrica alterada, Pequeno para a Idade Gestacional, Sexo Masculino, APGAR 5º minuto, pH sanguíneo < 7,20, Persistência de Canal Arterial, Pneumotórax, Hemocultura positiva, 2 ou mais doses de Surfactante, Hemorragia Intracraniana Graus III e IV.

Os RNs que evoluíram ao óbito apresentaram maiores percentuais de gestação múltipla, de APGAR de 5º minuto menor do que 7, pH sanguíneo

menor do que 7,20, hemocultura positiva, Hemorragia Intracraniana Graus III e IV, também necessitado de mais de 2 doses de Surfactante em comparação ao grupo de sobreviventes. Os que evoluíram ao óbito também apresentaram menores percentuais de Parto Cesáreo e de Corticoterapia Antenatal. Tais diferenças foram estatisticamente significativas.

Tabela 7. Diferenças de proporções e Odds Ratio para Óbitos vs Sobreviventes.

Variáveis	Sobreviventes		Óbitos		OR	IC 95%	p valor
	n	%	n	%			
Gestação Múltipla	58	30,4%	48	37,2%	1,36	0,85 – 2,18	<i>p</i> <0,001
Corticoterapia Materna	152	79,6%	74	57,4%	0,35	0,21 – 0,57	<i>p</i><0,001
Corioamnionite	34	17,8%	38	29,5%	1,93	1,14 – 3,28	<i>p</i><0,01
DHEG	68	35,6%	29	22,5%	0,52	0,32 – 0,87	<i>p</i><0,01
Parto Cesáreo	152	79,6%	75	58,1%	0,36	0,22 – 0,59	<i>p</i><0,001
Doppler Obst. alterada	76	39,8%	34	26,4%	0,54	0,33 – 0,88	<i>p</i><0,01
Pequeno p/ IG (PIG)	129	67,5%	93	72,1%	1,24	0,76 – 2,03	<i>p</i> =0,39
Sexo Masculino	90	47,1%	74	57,4%	1,51	0,96 – 2,37	<i>p</i> =0,07
APGAR 5º min < 7	22	11,5%	42	32,6%	3,71	2,08 – 6,60	<i>p</i><0,001
Temperatura de Admissão <36,0°C	144	75,4%	108	83,7%	1,68	0,95 – 2,97	<i>p</i> =0,07
pH sanguíneo < 7,20	33	17,3%	77	59,7%	7,09	4,24 – 11,86	<i>p</i><0,001
Persist. Can. Art. (PCA)	134	70,2%	82	63,6%	0,74	0,46 – 1,19	<i>p</i> =0,22
Pneumotórax	9	4,7%	15	11,6%	2,66	1,13 – 6,28	<i>p</i>=0,02
Hemocultura positiva	8	4,2%	17	13,2%	3,47	1,45 – 8,31	<i>p</i><0,001
Surfactante (+2doses)	78	40,8%	86	66,7%	2,90	1,82 – 4,62	<i>p</i><0,001
HIC Graus III e IV	13	6,8%	39	30,2%	5,93	3,02 – 11,68	<i>p</i><0,001

7.2.3. CURVAS ROC – ESCORES DE ÓBITOS vs SOBREVIVENTES

Para comparar os escores de mortalidade foi realizado o cálculo da curva ROC (*receiver operating characteristic curve*) construída com base na sensibilidade (predição correta de morte) no eixo das ordenadas e 1 – especificidade (predição correta de sobrevida) no eixo das abscissas.

Para analisar o desempenho discriminatório dos escores para mortalidade foram utilizadas as áreas calculadas abaixo da curva ROC, Az, sendo de 0,815 para o CRIB, de 0,835 para o CRIB II e de 0,834 para o SNAPPE II (Tabela 8). Todos obtiveram uma boa performance como escores de mortalidade, com resultados estatisticamente significativos, porém, não foi possível discriminar que escore obteve melhor desempenho, pois as áreas sobre as curvas não foram estatisticamente diferentes entre si (Figura 2).

Figura 2. Curvas ROC dos escores para Óbitos vs Sobreviventes.

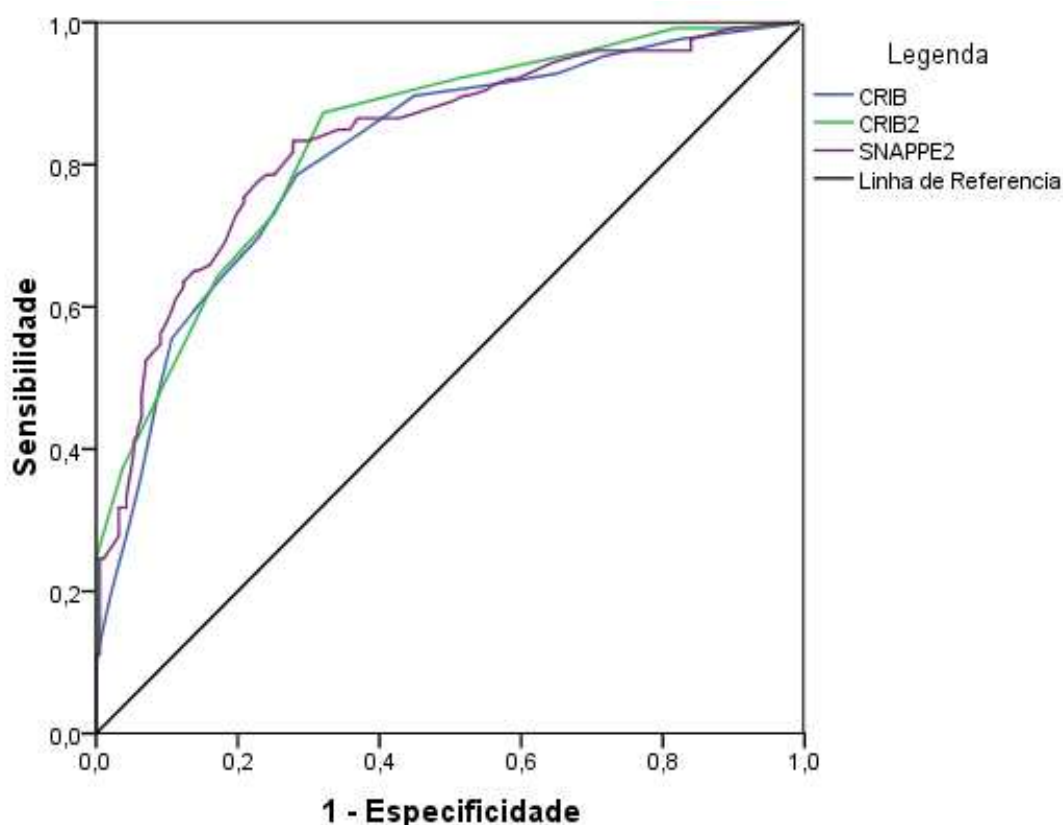


Tabela 8. Áreas sob as Curvas ROC para Óbitos vs Sobreviventes.

Variáveis	Área	IC 95%	p valor
CRIB	0,815	0,766 – 0,863	p<0,001
CRIB II	0,835	0,790 – 0,880	p<0,001
SNAPPE II	0,834	0,787 – 0,881	p<0,001

7.3. ANÁLISE DESCRITIVA DOS SOBREVIVENTES (n=191)

Após a análise descritiva da população em estudo, foi possível distinguir 191 RNs que sobreviveram, dos quais, 139 (72,77%) não apresentaram sequelas graves (definição na página 35).

Foi realizada, inicialmente, a análise descritiva da população de sobreviventes com relação às variáveis de interesse (sequelas) e as variáveis referentes à alta hospitalar.

Nos sobreviventes, com relação ao tempo e a forma de oxigenioterapia, a Ventilação mecânica foi utilizada em média por 271 ± 423 horas, a Ventilação Não Invasiva (CPAP nasal e ciclado) foi utilizada em média por 404 ± 369 horas e o tempo total de oxigenioterapia foi administrado em média por 970 ± 974 horas, variando de 0 a 5368 horas de oxigenioterapia.

Os desfechos de interesse foram registrados nos sobreviventes (59,7%), sendo a Hemorragia Intracraniana em reabsorção observada em 7,8% dos casos, a Leucomalácia Periventricular na forma difusa em 10,5% e na forma cística em 6,8% dos casos e a Dilatação Ventricular (Hidrocefalia pós-HIC ou Exvacum) foi observada em 2,1% dos casos. A Retinopatia da prematuridade foi registrada 51,3%, não tendo sido considerada como ROP os casos de retina com periferia avascular. Desses casos de ROP, 22 pacientes (22,4%)

necessitaram de Retinopexia Cirúrgica. A Displasia Broncopulmonar foi observada em 56% dos casos, nas suas formas Leve (33,5%), Moderada (15,2%) e Grave (7,3%). A Enterocolite Necrosante comprovada foi observada em 4,4% dos casos, entretanto 78,5% dos que desenvolveram NEC evoluíram ao óbito. O 5º desfecho é a Sobrevida com sequelas, ou a presença de pelo menos um dos quatro desfechos já citados (HIC Grave, LPV Cística, NEC, DBP Moderada ou Grave) foi observada em 27,23% dos casos estudados.

Na Alta Hospitalar, as medidas antropométricas foram: o Peso foi em média de 2521 ± 676 g, variando de 1760 a 5395g, o Comprimento foi em média de $44 \pm 3,4$ cm, variando de 35 a 60,5 cm e o Perímetro Cefálico foi em média de $33,3 \pm 1,9$ cm, variando de 28 a 39,5 cm.

7.3.1. COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS PARA SOBREVIVENTES

Na Tabela 9 estão descritas as variáveis numéricas na comparação entre sobreviventes com e sem sequelas. As variáveis escolhidas foram: Peso de Nascimento, Idade Gestacional, *Base Excess*, CRIB, CRIB II e SNAPPE II.

Tabela 9. Comparação das médias para sobreviventes Com/Sem Sequelas.

Variáveis/Sobreviventes	Com Sequelas		Sem Sequelas		p valor
	n	Média (DP)	n	Média (DP)	
Peso de Nascimento (g)	52	756,5 (\pm 143,2)	139	851,4 (\pm 114,8)	p<0,001
Idade Gestacional (sem)	52	26,3 (\pm 1,8)	139	27,8 (\pm 2,1)	p<0,001
Base Excess	50	-8,1 (\pm 3,8)	137	-6,8 (\pm 3,4)	p=0,02
Escore CRIB	52	6,9 (\pm 3,6)	139	5,0 (\pm 3,7)	p<0,001
Escore CRIB II	51	12,2 (\pm 2,6)	136	10,3 (\pm 2,1)	p<0,001
Escore SNAPPE II	52	43,1 (\pm 20,2)	139	28,0 (\pm 15,0)	p<0,001
Tempo de Internação (dias)	52	127,1 (\pm 56,6)	139	72,9 (\pm 23,3)	p<0,001

Os recém-nascidos que sobreviveram sem sequelas apresentaram maior peso de nascimento, maior idade gestacional e menores notas de CRIB, CRIB II e SNAPPE II, com menor tempo de internação hospitalar. Tais diferenças estatisticamente significativas (em negrito).

7.3.2. DIFERENÇAS DE PROPORÇÕES PARA SOBREVIVENTES

Na Tabela 10 estão descritas as diferenças de proporções entre as variáveis categóricas de sobreviventes com e sem sequelas. As variáveis escolhidas foram: Parto Cesáreo, Pequeno para a Idade Gestacional, Sexo Masculino, APGAR 5º minuto, pH sanguíneo < 7,20, Persistência de Canal Arterial, Pneumotórax, Hemocultura positiva, 2 ou mais doses de Surfactante.

Tabela 10. Diferenças de proporções para sobreviventes Com/Sem Sequelas.

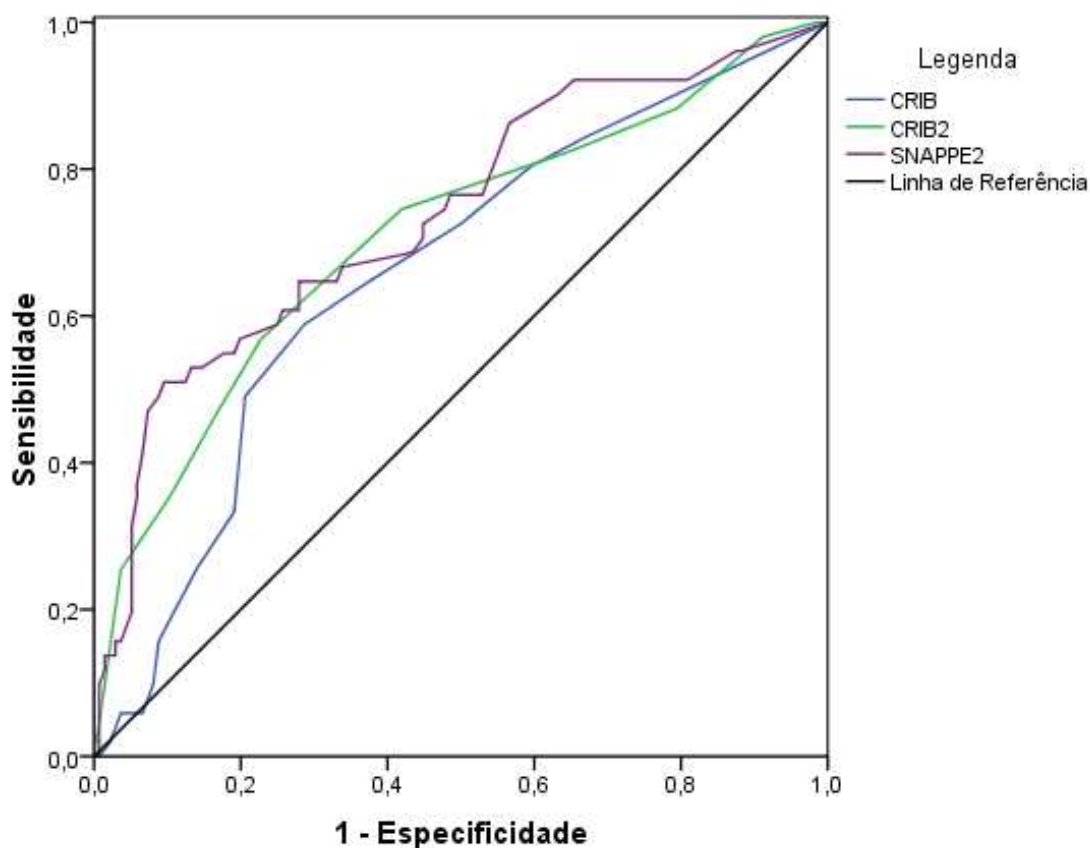
Variáveis /Sobreviventes	Com Sequelas		Sem Sequelas		OR	IC 95%	p valor
	n	%	n	%			
Parto Cesáreo	35	67,3%	117	84,2%	0,39	0,19 – 0,81	p=0,01
Pequeno p/ IG (PIG)	36	69,2%	93	66,9%	1,11	0,56 – 2,21	p=0,76
Sexo Masculino	35	67,3%	55	39,6%	3,14	1,61 – 6,16	p<0,001
APGAR 5º min < 7	15	28,8%	7	5,0%	7,64	2,90 – 20,13	p<0,001
pH sanguíneo < 7,20	15	28,8%	18	12,9%	2,73	1,25 – 5,93	p=0,01
Persist. Can. Art. (PCA)	39	75,0%	95	68,3%	1,39	0,67 – 2,86	p=0,37
Pneumotórax	5	9,6%	4	2,9%	3,59	0,93 – 13,93	p=0,05
Hemocultura positiva	2	3,8%	6	4,3%	0,89	0,17 – 4,54	p=0,89
Surfactante (+2doses)	38	73,1%	40	28,8%	6,72	3,29 – 13,72	p<0,001

Os RNs que sobreviveram com sequelas apresentaram menores percentuais de parto cesáreo e necessitaram de mais de duas doses de Surfactante. APGAR de 5º minuto menor do que 7, pH sanguíneo menor do que 7,20 e sexo masculino foram fatores de risco para o desenvolvimento de sequelas. Tais diferenças foram estatisticamente significativas.

7.3.3. CURVAS ROC – SOBREVIVENTES COM E SEM SEQUELAS

Inicialmente, foram utilizadas as curvas ROC para comparar os escores de mortalidade, a fim de analisar seu desempenho como preditores de sobrevida sem sequelas. Foram calculadas as áreas abaixo da curva ROC, Az, sendo de 0,659 para o CRIB, de 0,709 para o CRIB II e de 0,737 para o SNAPPE II (Tabela 11).

Figura 3. Curvas ROC dos escores para sobreviventes Com/Sem Sequelas.



Apenas o CRIB II e o SNAPPE II obtiveram bons resultados, porém, também para sobrevida sem sequelas, não foi possível discriminar que escore obteve melhor desempenho, pois não foram estatisticamente diferentes entre si (Figura 3).

Tabela 11. Áreas sob as Curvas ROC para sobreviventes Com/Sem Sequelas.

Variáveis	Área	IC 95%	p valor
CRIB	0,659	0,571 – 0,746	p<0,001
CRIB II	0,709	0,621 – 0,798	p<0,001
SNAPPE II	0,737	0,653 – 0,822	p<0,001

7.4. ANÁLISE UNIVARIADA DA TROPONINA CARDÍACA (n=124)

Dos 320 pacientes elegíveis para o estudo, 209 RNs foram da Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal da Clínica Perinatal de Laranjeiras, a única unidade com a dosagem de Troponina Cardíaca disponível. Desses pacientes, foram registrados os resultados nos prontuários de 124 pacientes.

Na Análise descritiva, foram observados 37 resultados negativos (=0,10 ng/ml) e 87 resultados positivos. A Troponina Cardíaca positiva teve uma média de 0,39 com desvio padrão de 0,36, variando de 0,11 a 3,0 ng/ml.

7.4.1. COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS PARA TROPONINA CARDÍACA

Na Tabela 12 estão descritas as variáveis numéricas na comparação entre Troponina Cardíaca positiva e negativa. As variáveis escolhidas foram: Peso de Nascimento, Idade Gestacional, *Base Excess*, CRIB, CRIB II e SNAPPE II.

Tabela 12. Comparação das médias para Troponina Cardíaca.

Variáveis/Sobreviventes	Troponina +		Troponina –		p valor
	n	Média (DP)	n	Média (DP)	
Peso de Nascimento (g)	87	700,0 (\pm 174,2)	37	821,3 (\pm 155,5)	p<0,001
Idade Gestacional (sem)	87	25,8 (\pm 1,8)	37	28,0 (\pm 2,3)	p<0,001
Base Excess	86	-9,99 (\pm 4,3)	36	-7,27 (\pm 3,4)	p<0,001
Escore CRIB	87	8,6 (\pm 4,0)	37	5,8 (\pm 3,6)	p<0,001
Escore CRIB II	85	13,4 (\pm 2,6)	35	10,4 (\pm 2,2)	p<0,001
Escore SNAPPE II	87	47,9 (\pm 23,4)	37	34,0 (\pm 19,2)	P<0,002

Os RNs que apresentaram Troponina Cardíaca positiva nasceram com peso e idade gestacional menores, com níveis médios de *Base Excess* mais baixos e notas de CRIB, CRIB II e SNAPPE II maiores, correlacionando Troponina Cardíaca positiva com maior risco de óbito neonatal. Todas as diferenças foram estatisticamente significativas.

7.4.2. DIFERENÇAS DE PROPORÇÕES PARA TROPONINA CARDÍACA

Na Tabela 11 estão descritas as diferenças de proporções de Troponina Cardíaca Positiva e negativa. As variáveis escolhidas foram: Corioamionite, Dopplervelocimetria Obstétrica alterada, Pequeno para a Idade Gestacional, APGAR 5º minuto, pH sanguíneo < 7,20, Persistência de Canal Arterial, Enterocolite Necrosante, Displasia Broncopulmonar, 2 ou mais doses de Surfactante, Hemorragia Intracraniana Graus III e IV, Óbito e Sobrevida com sequelas.

Os RNs que apresentaram Troponina Cardíaca positiva foram os com Acidose Metabólica, APGAR de 5º minuto menor que 7 e com maior chance de

desenvolver HIC grave. Esses pacientes apresentam uma chance três vezes maior de óbito neonatal, demonstrando o bom desempenho da Troponina na predição de mortalidade neonatal. Tais diferenças foram estatisticamente significativas.

Tabela 13. Diferenças de proporções e Odds Ratio para Troponina Cardíaca.

Variáveis	Troponina +		Troponina –		OR	IC 95%	p valor
	n	%	n	%			
Corioamnionite	20	23,0%	4	10,8%	2,46	0,78 – 7,80	$p=0,12$
Pequeno p/ IG (PIG)	66	75,9%	22	59,5%	2,14	0,94 – 4,86	$p=0,066$
Doppler Obst. alterada	29	33,3%	20	54,1%	0,43	0,19 – 0,93	$p=0,03$
pH sanguíneo < 7,20	35	40,2%	7	18,9%	2,88	1,14 – 7,29	$p=0,02$
APGAR 5º min < 7	19	21,8%	1	2,7%	10,06	1,29 – 78,22	$p=0,01$
Persist. Can. Art. (PCA)	80	92,0%	27	73,0%	4,23	1,46 – 12,21	$p=0,005$
Enterocolite Necrosante (NEC)	8	9,2%	1	2,7%	3,64	0,43 – 30,25	$p=0,20$
Displasia Broncopulmonar	19	35,2%	7	22,6%	1,86	0,68 – 5,11	$p=0,22$
Surfactante (+2doses)	57	65,5%	22	59,5%	1,29	0,58 – 2,85	$p=0,52$
HIC Graus III e IV	18	20,7%	2	5,4%	4,56	1,002 – 20,80	$p=0,034$
Óbito	33	37,9%	6	16,2%	3,15	1,19 – 8,37	$p=0,017$
Sobrevida com sequelas	32	59,3%	23	74,2%	0,51	0,19 – 1,34	$p=0,17$

7.5. MODELOS DE REGRESSÃO LOGÍSTICA

Realizamos uma Análise de Regressão Logística, incluindo no modelo multivariado todas as variáveis significativas da Análise Univariada. Foram desenvolvidos dois modelos de regressão, no primeiro modelo utilizamos o

ÓBITO como variável dependente, no segundo, utilizamos a SOBREVIDA COM SEQUELAS.

As variáveis independentes testadas em ambos modelos foram as que apresentaram maior adequação do ponto de vista biológico, com significância estatística nas análises univariadas de Óbitos versus Sobreviventes e de Sobreviventes com sequelas versus Sobreviventes sem sequelas.

As variáveis independentes escolhidas para os modelos de Regressão Logística foram: IDADE GESTACIONAL, TIPO DE PARTO, PESO DE NASCIMENTO, PEQUENO PARA IG (PIG), SEXO, APGAR DE 5º MINUTO, pH SANGUÍNEO, BASE EXCESS, PERSISTÊNCIA DO CANAL ARTERIAL (PCA), PNEUMOTÓRAX, HEMOCULTURA POSITIVA, TROPONINA POSITIVA, ENTEROCOLITE NECROSANTE, ESCORE DE CRIB, ESCORE DE CRIB II, ESCORE DE SNAPPE II, USO DE MAIS DE DUAS DOSES DE SURFACTANTE, HEMORRAGIA INTRACRANIANA GRAUS III E IV.

Pelo estudo do Odds Ratio, foi utilizado o método de *Stepwise*, que se inicia com o Modelo Inicial (1ª *Step*) e termina com o Modelo Final (13ª *Step*). Este último preservará as variáveis preditoras para o desfecho estudado (Óbito ou Sobrevida com sequelas), ou seja, as variáveis possuem alto impacto no poder de explicação do modelo.

7.5.1. MODELO DE REGRESSÃO PARA ÓBITO

No Modelo Inicial (1ª *Step*) foram utilizadas as variáveis já descritas, na busca por um nível de significância de 5% para o *Odds Ratio*. A decisão da manutenção ou exclusão de alguma variável foi realizada a partir do poder de explicação para ÓBITO, até o Modelo Final.

Tabela 14. Modelo Inicial para Óbito.

Variáveis / Step 1^a	OR	IC 95%	p valor
Idade Gestacional	0,71	0,24 – 2,06	<i>p</i> =0,529
Tipo de Parto	0,46	0,08 – 2,49	<i>p</i> =0,366
Peso de Nascimento	0,99	0,98 – 0,99	<i>p</i>=0,030
Pequeno para IG (PIG)	1,97	0,24 – 16,12	<i>p</i> =0,526
Sexo	3,84	0,83 – 17,80	<i>p</i> =0,085
APGAR 5º Minuto	0,21	0,03 – 1,40	<i>p</i> =0,107
pH sanguíneo	0,39	0,14 – 1,10	<i>p</i> =0,075
<i>Base Excess</i>	0,78	0,59 – 1,03	<i>p</i> =0,089
Persistência do Canal Arterial (PCA)	2,01	0,11 – 36,16	<i>p</i> =0,636
Pneumotórax	0,88	0,58 – 13,38	<i>p</i> =0,928
Hemocultura positiva	16,04	1,50 – 170,97	<i>p</i>=0,022
Troponina positiva	0,92	0,15 – 5,31	<i>p</i> =0,926
Enterocolite Necrosante	11,77	1,30 – 106,47	<i>p</i>=0,028
CRIB	1,02	0,79 – 1,32	<i>p</i> =0,826
CRIB II	0,68	0,28 – 1,68	<i>p</i> =0,407
SNAPPE II	1,05	0,99 – 1,10	<i>p</i> =0,065
Surfactante (+ 2 doses)	1,43	0,29 – 6,97	<i>p</i> =0,654
HIC Graus III e IV	5,68	1,16 – 27,75	<i>p</i>=0,032

Neste modelo inicial (Tabela 14), 43,8% da variabilidade do fenômeno (óbito) foi explicada pelas variáveis independentes selecionadas, ou seja, este modelo não pode ser utilizado como um modelo preditivo. Neste modelo, apenas PESO DE NASCIMENTO, HEMOCULTURA POSITIVA,

ENTEROCOLITE NECROSANTE E HIC GRAUS III E IV apresentaram significância a um nível de 5%. Por isso, foram mantidas no modelo final.

Tabela 15. Modelo Final para Óbito.

Variáveis / Step 13^a	OR	IC 95%	p valor
Peso de Nascimento	0,996	0,992 – 0,999	p=0,022
APGAR 5º minuto	0,19	0,04 – 1,04	p=0,056
Hemocultura positiva	11,96	1,89 – 75,65	p=0,008
Enterocolite Necrosante	14,07	2,13 – 92,80	p=0,006
SNAPPE II	1,05	1,02 – 1,09	p=0,003
HIC Graus III e IV	7,95	2,00 – 31,51	p=0,003

No Modelo Final (Tabela 15), após a análise do poder de explicação, as variáveis do modelo inicial foram mantidas, associadas às variáveis independentes APGAR 5º MINUTO e SNAPPE II, ao final explicam 51,9% da variabilidade do óbito neonatal, na população estudada.

Observou-se que Sepsis Neonatal comprovada por hemocultura positiva aumenta em 12 vezes a chance de óbito, enquanto que Enterocolite Necrosante aumenta em 14 vezes e Hemorragia Intracraniana aumenta em 8 vezes a chance de evoluir ao óbito.

7.5.1. MODELO DE REGRESSÃO PARA SOBREVIVÊNCIA COM SEQUELAS

No Modelo Inicial (1ª Step) foram utilizadas as variáveis já descritas, na busca por um nível de significância de 5% para o *Odds Ratio*. A decisão da manutenção ou exclusão de alguma variável foi realizada a partir do poder de explicação para SOBREVIVÊNCIA COM SEQUELAS, até o Modelo Final.

Tabela 16. Modelo Inicial para Sobrevida com sequelas.

Variáveis / Step 1^a	OR	IC 95%	p valor
Idade Gestacional	0,67	0,20 – 2,12	<i>p</i> =0,494
Tipo de Parto	2,33	0,14 – 38,39	<i>p</i> =0,554
Peso de Nascimento	0,98	0,97 – 1,00	<i>p</i> =0,058
Pequeno para IG (PIG)	71,37	1,33 – 3825,73	<i>p</i>=0,036
Sexo	16,05	1,89 – 135,97	<i>p</i>=0,011
APGAR 5º Minuto	0,40	0,016 – 10,01	<i>p</i> =0,579
pH sanguíneo	0,49	0,09 – 2,55	<i>p</i> =0,399
<i>Base Excess</i>	0,69	0,39 – 1,23	<i>p</i> =0,216
Persistência do Canal Arterial (PCA)	0,32	0,017 – 6,37	<i>p</i> =0,459
Pneumotórax	7,27	0,31 – 167,82	<i>p</i> =0,215
Hemocultura positiva	0,00000002	0,00 – 0,00	<i>p</i> =0,999
Troponina positiva	0,64	0,09 – 4,34	<i>p</i> =0,649
CRIB	0,97	0,74 – 1,26	<i>p</i> =0,819
CRIB II	0,41	0,12 – 1,43	<i>p</i> =0,165
SNAPPE II	1,1	1,01 – 1,19	<i>p</i>=0,025
Surfactante (+ 2 doses)	4,57	0,61 – 34,08	<i>p</i> =0,138

Neste modelo inicial (Tabela 16), 32,7% da variabilidade do fenômeno (sobrevida com sequelas) foi explicada pelas variáveis independentes selecionadas, ou seja, este modelo não pode ser utilizado como um modelo preditivo.

Os modelos foram ajustados para SOBREVIDA COM SEQUELAS, para identificar as variáveis que explicam as SEQUELAS. Neste modelo, apenas PEQUENO PARA IDADE GESTACIONAL (PIG), SEXO e SNAPPE II

apresentaram significância a um nível de 5%. Em função disso, foram mantidas no modelo final.

Tabela 17. Modelo Final para Sobrevida com sequelas.

Variáveis / Step 13^a	OR	IC 95%	p valor
Peso de Nascimento	0,99	0,98 – 1,00	<i>p</i> =0,045
Pequeno para Idade Gestacional (PIG)	12,35	1,18 – 128,94	<i>p</i>=0,036
Sexo	8,19	1,87 – 35,83	<i>p</i>=0,005
SNAPPE II	1,06	1,01 – 1,11	<i>p</i>=0,017
Surfactante (+ 2 doses)	8,73	1,61 – 47,37	<i>p</i>=0,012

No Modelo Final (Tabela 17), após a análise do poder de explicação, as variáveis do modelo inicial foram mantidas, associadas às variáveis independentes PESO DE NASCIMENTO e USO DE MAIS DE 2 DOSES DE SURFACTANTE, ao final explicam 52% do fenômeno Sobrevida com sequelas, na população estudada.

Observou-se que ser PIG aumenta em 12 vezes a chance de apresentar sequelas graves à alta hospitalar, enquanto que Sexo Masculino aumenta em 8 vezes e o uso de 2 ou mais doses de Surfactante Exógeno aumenta em 8,7 vezes a chance de sobreviver com sequelas.

8. DISCUSSÃO

8. DISCUSSÃO

Escores de mortalidade ou de gravidade da doença são utilizados de longa data em medicina intensiva, tanto em adultos como em crianças, inclusive em neonatologia. Inicialmente, os estudos desejavam criar sistemas de pontuação (ou escore) para a predição de mortalidade, morbidade a curto e longo prazo, além de serem utilizados, na prática clínica para estimar prognósticos individuais. Em Neonatologia, possuímos escores tanto para a população com qualquer peso de nascimento, quanto para menores de 1500g. Para a população de interesse nesse estudo, os com peso de nascimento menor de 1000g, não há escore específico para mortalidade, muito menos para a predição de morbidade neonatal.⁸

Sendo esses pretermos de grande interesse, visto sua alta taxa de mortalidade associado aos altos gastos com seus tratamentos, já é consenso que os escores de gravidade são fundamentais para estimar prognósticos individuais, tanto na discussão acerca da manutenção do tratamento para casos difíceis, como no momento de transmitir informações objetivas acerca do risco de morte, morbidades e prognóstico reservado.⁷

Dos escores mais conhecidos, o escore SNAPPE II é atualmente o escore de mortalidade e gravidade mais utilizado nas UTIs Neonatais do Estados Unidos e Europa, em especial na *Vermont Oxford Network*. Já o escore CRIB, por sua vez, é o que apresenta mais estudos comparativos entre unidades de tratamento especializado em prematuros, por ser um escore específico para RNs com peso de nascimento menor de 1500g. Todavia, há poucos trabalhos até o momento que exploraram esses escores, até mesmo o CRIB II, para a população de RNs menores de 1000g.

Este estudo é inovador por escolher uma população de RNs de extremo baixo peso ao nascimento e por estudar tanto variáveis relacionadas à mortalidade neonatal, quanto relacionadas a desfechos de gravidade e sobrevida com sequelas à alta hospitalar. O objeto do estudo são os marcadores prognósticos para mortalidade e morbidade (HIC, DBP, LPV e NEC) na população de peso de nascimento menor de 1000g. Estudamos o comportamento dos escores de CRIB, CRIB II e SNAPPE II, além da Troponina Cardíaca positiva.

Na Análise Univariada, observamos que os pacientes que evoluíram ao óbito apresentaram notas de escore de CRIB e SNAPPE II aproximadamente duas vezes maiores do que as notas dos sobreviventes. Zardo et al obtiveram resultado semelhante em estudo com RNs com peso de nascimento menor que 1500g, contudo, o SNAPPE II demonstrou desempenho melhor.¹¹

Da mesma forma, os óbitos apresentaram menor peso de nascimento e idade gestacional, o que demonstra a importância das variáveis fisiológicas na determinação de gravidade e na avaliação do risco de óbito neonatal.

Para analisar o desempenho discriminatório dos escores para mortalidade foram utilizadas as áreas calculadas abaixo da curva ROC, Az, sendo de 0,815 para o CRIB, de 0,835 para o CRIB II e de 0,834 para o SNAPPE II. Todos obtiveram um bom desempenho como escores de mortalidade, porém, não foi possível discriminar que escore obteve melhor desempenho. Gagliardi et al num dos poucos estudos comparativos entre os estes escores de mortalidade, para população de RNs com peso de nascimento menor de 1500g, obteve resultados semelhantes, com Az de 0,903 para o CRIB, de 0,907 para o CRIB II e de 0,837 para o SNAPPE II, porém,

observaram que apesar do poder preditivo dos escores, não foi possível pela análise univariada, afirmar que escore possui melhor desempenho discriminatório.³²

Na Análise Univariada, observamos pela diferença de proporções, que os RNs que evoluíram ao óbito apresentaram maiores percentuais de gestação múltipla, APGAR de 5º minuto menor que 7, acidose metabólica (pH e BE baixos), sepse neonatal confirmada por hemocultura positiva e imaturidade pulmonar. Parto Cesáreo e de Corticoterapia Antenatal demonstraram ser fatores de proteção para o óbito neonatal, com Odds Ratio de 0,36 e 0,35, o que reduz em 2,7 vezes a chance de óbitos para esta população.

Na Análise Univariada, estudamos também o desempenho dos escores e da Troponina na predição de Sobrevida com sequelas. Os resultados foram semelhantes. Os escores de CRIB, CRIB II e SNAPPE II apresentaram bons resultados, na comparação de médias. A área abaixo da curva ROC foi de 0,659 para o CRIB, de 0,709 para o CRIB II e de 0,737 para o SNAPPE II, contudo apenas o CRIB II e o SNAPPE II obtiveram bons resultados para sobrevida com sequelas, porém, não foi possível discriminar que escore obteve melhor desempenho.

Também observamos, na Análise Univariada, uma associação entre SOBREVIDA COM SEQUELAS e Parto vaginal, Sexo Masculino, APGAR 5º minuto menor que 7, pH sanguíneo menor que 7,20 e uso de mais de 2 doses de Surfactante. Acreditamos, entretanto, que tais variáveis estão relacionadas aos casos de maior gravidade que podem evoluir ao óbito ou, quando sobreviverem, apresentarem sequelas graves. Como já observado em estudos anteriores, os escores de mortalidade são insuficientes para explicar o

fenômeno ÓBITO, necessitando de variáveis de ajuste na determinação da gravidade da doença, como corticoterapia antenatal, APGAR de 5º minuto, tipo de parto, gestação múltipla e anomalias congênitas. Por isso, realizamos a análise de Regressão Logística para a determinação de que variáveis, além dos escores, são capazes de explicar o fenômeno. ³²

O comportamento da Troponina Cardíaca positiva (>0,1 ng/ml) não foi diferente da avaliação dos escores de mortalidade. A Troponina Cardíaca positiva aumenta em três vezes o risco de óbito neonatal. Tanto os escores de mortalidade quanto a Troponina são bons preditores de mortalidade para menores de 1000g.

Na Análise Univariada, a Troponina T Cardíaca positiva apresentou forte associação com acidose metabólica, APGAR de 5º minuto menor que 7, PCA e HIC Graus III e IV. Um paciente com APGAR de 5º minuto menor que 7 apresentou 10 vezes mais chance de apresentar Troponina Cardíaca positiva. Ou seja, a Troponina Cardíaca demonstra seu papel de detecção de dano miocárdico pós-asfixia, em vigência de acidose metabólica e na Persistência do Canal Arterial.

El-Khufash et al demonstrou que a Troponina cardíaca pode ser utilizada para determinar a magnitude da lesão (e da função) miocárdica de RNs com síndrome do desconforto respiratório (SDR) e/ou asfixia perinatal. ²²

Mu et al observaram que em prematuros com quadro clínico de hipotensão arterial sistêmica primária ou secundária associada a SDR e/ou asfixia perinatal, altos níveis de Troponina cardíaca estão relacionados com pH e BE baixos, indicando uma interação entre acidose metabólica e dano miocárdico, o que sugere que a Troponina pode ser um bom preditor de

morbimortalidade neonatal em RNs com acidose, SDR, asfixia perinatal e hipotensão.²³

Lopes et al avaliaram o papel da Troponina como marcador de gravidade em RNs com peso de nascimento abaixo de 1500g e observaram associação positiva entre asfixia perinatal e TnT positiva. Na Análise de Regressão Logística, foi observada relação entre Dopplervelocimetria Obstétrica alterada e uso de diuréticos como fatores de proteção. Idade gestacional baixa, uso de dopamina e persistência do Canal Arterial estão associados a altos níveis de Troponina Cardíaca.³³

Em nossa análise univariada, porém, a Troponina Cardíaca positiva não apresentou bom desempenho significativo estatisticamente na identificação dos casos de Sobrevida com sequelas ($p=0,17$). Tanto para a Troponina quanto para a análise comparativa entre os escores, não foram encontrados trabalhos recentes que avaliassem a força de associação dessas variáveis com o desfecho SOBREVIDA COM SEQUELAS.

No Modelo de Regressão Logística para ÓBITO, inicialmente apenas PESO DE NASCIMENTO, HEMOCULTURA POSITIVA, ENTEROCOLITE NECROSANTE E HEMORRAGIA INTRACRANIANA GRAUS III E IV apresentaram significância a um nível de 5%. Estas variáveis associadas às variáveis independentes APGAR 5º MINUTO e SNAPPE II, no modelo final explicam 51,9% da variabilidade do óbito neonatal, na população estudada. A Sepsis Neonatal comprovada por hemocultura positiva aumenta em 12 vezes a chance de óbito, enquanto que Enterocolite Necrosante aumenta em 14 vezes e Hemorragia Intracraniana aumenta em 8 vezes a chance de evoluir ao óbito. Observa-se que o ÓBITO está intimamente relacionado às variáveis do

nascimento (PESO, APGAR 5ºMINUTO e SNAPPE II) que explicam os óbitos precoces e o risco de óbitos tardios, por complicações observadas na primeira semana (HEMORRAGIA INTRACRANIANA e HEMOCULTURA POSITIVA) e nas semanas subseqüentes (ENTEROCOLITE NECROSANTE), o que nos leva a crer que, como observaram Ambalavanan et al, os modelos de regressão logística utilizados para a predição de óbitos em menores de 1500g de peso de nascimento, necessitam de variáveis fisiológicas e de evolução nas primeiras 24 horas até 1ª semana de vida, para explicar o óbito. Contudo, variáveis como APGAR 5º minuto, Peso de nascimento e Sexo são as variáveis de maior peso na avaliação das primeiras horas de vida.³⁴

No Modelo de Regressão Logística para SOBREVIDA, apenas PIG, SEXO e SNAPPE II apresentaram significância a um nível de 5%. No Modelo Final, tais variáveis mantidas do modelo inicial, associadas às variáveis independentes PESO DE NASCIMENTO e USO DE MAIS DE 2 DOSES DE SURFACTANTE, ao final explicam 52% do fenômeno Sobrevida com sequelas, na população estudada. Observou-se que ser PIG aumenta em 12 vezes a chance de apresentar sequelas graves à alta hospitalar, enquanto que Sexo Masculino aumenta em 8 vezes e o uso de 2 ou mais doses de Surfactante Exógeno aumenta em 8,7 vezes a chance de sobreviver com sequelas. Observa-se neste modelo a importância das variáveis fisiológicas mesmo para Sobrevida com sequelas, porém a gravidade da doença pulmonar, ao nascimento, é crucial para a sobrevida, visto que quanto maior a gravidade da Doença de Membrana Hialina, maior a necessidade de até 4 doses de Surfactante Exógeno, que se reflete no aumento no tempo de ventilação mecânica e de oxigenioterapia, aumentando assim, a morbidade nestes casos.

Os escores de interesse, CRIB, CRIB II e SNAPPE II, apesar de não apresentarem destaque na análise univariada, não tendo sido identificado melhor escore nesta análise, apresenta modificação do quadro na análise multivariada, visto que o SNAPPE II encontra-se intimamente associado aos desfechos ÓBITO e SOBREVIDA COM SEQUELAS, apesar de apresentar uma OR baixa.

Nos Modelos de Regressão Logística, não observamos associação da Troponina Cardíaca com as variáveis dependentes estudadas. Após a exclusão das variáveis de confusão, na Regressão Logística, o SNAPPE II apresenta-se como o melhor escore para a avaliação de risco para o óbito e para morbidades (sequelas) na população com peso de nascimento menos de 1000g. Estes resultados permitem analisar a mortalidade para este grupo de pacientes com peso de nascimento menor de 1000g e identificar o grupo populacional com maior risco de morte, entretanto, tais resultados não apresentam capacidade de prognóstico para um determinado indivíduo.

Outros estudos devem ser desenvolvidos e validados para a população de RNs com peso de nascimento menor de 1000g.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após os resultados descritos e a discussão, apresentamos as seguintes considerações finais:

- i. Os escores CRIB, CRIB II e SNAPPE II são bons preditores de mortalidade em menores de 1000g.
- ii. Os escores CRIB II e SNAPPE II são bons preditores de sobrevida com sequelas.
- iii. Troponina Cardíaca positiva aumenta em três vezes o risco de óbito neonatal.
- iv. Na Análise Univariada, a TnT Cardíaca positiva apresentou associação com acidose metabólica, APGAR de 5º minuto menor que 7, PCA e HIC Graus III e IV.
- v. Os RNs com APGAR de 5º minuto menor que 7 tiveram 10 vezes mais chance de apresentar Troponina Cardíaca positiva.
- vi. No Modelo de Regressão Logística, o SNAPPE II demonstrou ser o melhor marcador de mortalidade e sobrevida com sequelas.
- vii. Este é um estudo pioneiro na análise de acurácia destes escores e da Troponina para a população de RNs menores de 1000g.
- viii. Outros estudos devem ser desenvolvidos e validados para a população de RNs com peso de nascimento menor de 1000g.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS ^{vi}

- ¹ Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. – Brasília: Ministério da Saúde, 2011. 4 v. : il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos)
- ² Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Agenda de compromissos para a saúde integral da criança e redução da mortalidade infantil. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.
- ³ Almeida SDM, Barros MBA. Atenção à Saúde e Mortalidade Neonatal: estudo caso-controle realizado em Campinas. Rev Bras Epidemiol.2004;7:22-35.
- ⁴ Richardson DK, Gray JE, McCormick MC, Workman K, Golman DA. Score for Neonatal Acute Physiology: a physiologic severity index for neonatal intensive care. Pediatrics.1993;91:617-623.
- ⁵ Ruiz RR et al. Utilidad del CRIB para predecir la muerte hospitalaria y la hemorragia intraventricular em los prematuros de muy bajo peso y extremado bajo peso al nacer. An Pediatr (Barc). 2007;66(2):140-5.
- ⁶ McHaffie HE, Cuttini M, Brodz-Voit G et al. Withholding/withdrawing treatment from neonates: legislations and official guidelines across Europe. J Med Ethics. 1999;25:440-446.
- ⁷ Moriette G, Rameix R, Azria E, Fournie A, et al. Naissances très prématurées: dilemmes et propositions de prise en charge. Première partie: pronostic des naissances avant 28 semaines, identification d'une zone "grise". Archives de Pédiatrie.2010;17:518-526.
- ⁸ Hoehn T, Drabik A, Lehman C, Christaras A, Stannigel H, Mayatepek E. Correlation between severity of disease and reimbursement of costs in neonatal and paediatric intensive care patients. Acta Paediatrica.2008;97:1438-1442.
- ⁹ Damann O, Shah B, Naples B, Naples M, Bednarek F, Zupanicic J, Leviton A. Interinstitutional variation in prediction of death by SNAP-II and SNAPPE-II among extremely preterm infants. Pediatrics.2009;124(5):1001-1006.
- ¹⁰ Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. The continuing value of the apgar score for the assessment of newborn infants. N Engl J Med. 2001;344(7):467-471.
- ¹¹ Zardo MS, Procianov RS. Comparação entre diferentes escores de risco de mortalidade em unidade de tratamento intensivo neonatal. Rev Saude Publica. 2003;37(5):591-596.

^{vi} As referências bibliográficas seguem as normas propostas pelo programa de Pós Graduação em Saúde da Criança e da Mulher/IFF/FIOCRUZ.

-
- ¹² Richardson DK, Corcoran JD, Escobar G, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *Pediatrics*.2001; 138:92-100.
- ¹³ The 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.
- ¹⁴ Ruiz RR et al. Utilidad de CRIB para predecir la muerte hospitalaria y la hemorragia intraventricular en los prematuros de muy bajo peso y extremado bajo peso al nacer. *Pediatr (Barc)*. 2007;66(2):140-5.
- ¹⁵ Parry G, Tucker J, Tarnow MW. CRIB II: An update of the clinical risk index for babies score. *Lancet* 2003;342:193-198.
- ¹⁶ Manktelov BN, Draper ES, Field DJ. Predicting neonatal mortality among very preterm infants: a comparison of three versions of the CRIB score. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*.2010;95:9-13.
- ¹⁷ Hussain F, Gilshenan K, Gray PH. Does lactate level in the first 12 hours of life predict mortality in extremely premature infants? *J Paediatr Child Health*. 2009;45(5):263-7.
- ¹⁸ Rastogi PK, Sreenivas V, Kumar N. Validation of CRIB II for prediction of mortality in premature babies. *Indian Pediatrics*.2010;47:145-147.
- ¹⁹ Damann O, Naples M, Bednarek F, Shah B, Kuban JCK, O'Shea TM, Paneth N, Allred EN, Leviton A. SNAP-II and SNAPPE-II and the risk of structural and functional brain disorders in extremely low gestational age newborns: The ELGAN Study. *Neonatology*. 2010;97:71-82.
- ²⁰ Lopes DNS. Estudo da Troponina T cardíaca no recém-nascido de muito baixo peso [dissertação]. Rio de Janeiro (RJ): IFF/FIOCRUZ; 2005. 82 p.
- ²¹ Trevisanuto D, Zaninotto M, Altinier S, Plebani M, Zanardo V. High sérum cardiac troponin T concentration in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr*. 2000;89:1134-1136.
- ²² El-Khuffash AF, Molloy EJ. Serum troponin in neonatal intensive care. *Neonatology*.2008;94:1-7.
- ²³ Mu S, Wang L, Chen Y, Lin M, Sung T. Correlation of troponin I with perinatal and neonatal outcomes in neonates with respiratory distress. *Pediatrics International*.2009;51:548-551.
- ²⁴ El-Khuffash AF, Molloy EJ. Influence of a Patent Ductus Arteriosus on Cardiac Troponin T levels in preterm infants. *J Pediatr*. 2008;153:350-353.
- ²⁵ Antman EM. Decision making with Cardiac Troponin tests. *N Engl J Med*. 2002;346(26):2079-2082.

-
- ²⁶ Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. *New Ballard* score, expanded to include extremely premature infants. *Pediatrics*.1991;119:417-423.
- ²⁷ Zin A, Florencio T, Fortes Filho JB, Nakanami CR, Gianini N, Graziano RM, Moraes N. Proposta de diretrizes brasileiras do exame e tratamento de retinopatia da prematuridade (ROP). *Arq Bras Oftalmol*.2007;70(5):875-83.
- ²⁸ Ancel P, Livinec F, Larroque B, Marret S, Arnaud C, Pierrat V, Dehan M, N'Guyen S, Escande B, Burguet A, Thiriez G, Picaud J, André M, Breárt G, Kaminski M. Cerebral Palsy Among Very Preterm Children in Relation to Gestational Age and Neonatal Ultrasound Abnormalities: The EPIPAGE Cohort Study. *Pediatrics*. 2006;117(3):828-835.
- ²⁹ Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA, Wrage LA, Poole K. Validation of the National Institutes of Health Consensus Definition of Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatrics*.2005;116:1353-1360.
- ³⁰ Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am*.1986;33(1):179-201.
- ³¹ Vermont Oxford Network. Manual of Operations. Part 2: Data Definitions and Data forms for infants born in 2012. Release 16.3. February 2012.
- ³² Gagliardi L, Cavazza A, Bruneli A, Battagliolo M, Merazzi D, Tandoi F, Cella D, Perotti G F, Pelti M, Stuchi I, Frisone F, Avanzini A, Bellù R. Assessing mortality risk in very low birthweight infants: a comparison of CRIB, CRIB-II, and SNAPPE-II. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89:419-422.
- ³³ Lopes D N, Ramos J M M, Moreira M E L, Cabral J A, Carvalho M, Lopes J M A. Cardiac Troponin T and illness severity in the very-low-birth-weight infant. *Inter J Pediatr*. 2012;2012:ID 479242.
- ³⁴ Ambalavanan N, Carlo W A, Bobashev G, Mathias E, Liu B, Poole K, Fanaroff A A, Stoll B J, Ehrenkranz R, Wright L. Prediction of death for extremely low birth weight neonates. *Pediatrics*. 2005;116(6):1367-1372.

Ficha de Coleta de Dados

Ficha n°

1. Local de Nascimento: _____

2. Data de Nascimento: _____

Dados da Gestação

3. Idade Gestacional: USG 1° tri (<12semanas) _____ DUM _____ Ballard _____

4. Tipo de gravidez: 1. Única 2. Dupla 3. 3 ou Mais5. N° de consultas de pré-natal: 1. Nenhuma 2. De 1 a 3 3. De 4 a 6 4. 7 ou mais 5. Ignorado6. Corticoterapia Antenatal: 1. Não 2. Sim7. Sinais clínicos de Corioamnionite: 1. Não 2. Sim8. Doença Hipertensiva Específica da Gestação: 1. Não 2. Sim9. Doppler Obstétrico: 1. Normal 2. Centralização fetal 3. Diástole Zero 4. Diástole Reversa**Dados do Parto/Nascimento**10. Tipo de Parto: 1. Vaginal 2. Cesáreo

11. Peso de Nascimento: _____ g

12. Pequeno para a Idade Gestacional (segundo Alexander): 1. Não 2. Sim13. Sexo: 1. Masculino 2. Feminino14. Malformação Congênita: 1. Ausente 2. Sem risco de vida imediato 3. Com risco de vida imediato15. APGAR do 5° minuto: 1. ≤ 6 2. > 6 **Dados da Internação – Primeiras 24 horas**

16. Temperatura de admissão: _____ °C

17. Pressão Arterial Média: 1. Não avaliada 2. ≥ 30 mmHg 3. 20-29 mmHg 4. ≤ 20 mmHg18. Convulsões múltiplas: 1. Não 2. Sim19. Volume Urinário: 1. Não medido (RN bem) 2. ≥ 1 ml/kg/h 3. 0,1 – 0,99 (oligúria) 4. $< 0,1$ (anúria)20. Gasometria arterial – pH: 1. Não realizado 2. $\geq 7,20$ 3. 7,10 – 7,19 4. $< 7,10$

21. Gasometria arterial – Base Excess: _____ mMol/l

22. Gasometria Arterial – Razão Pa/FiO₂: 1. Sem relato 2. $> 2,49$ 3. 1,0-2,49 4. 0,30-0,99 5. $< 0,30$ 23. FiO₂ mínima: 1. $\leq 0,40$ 2. 0,41-0,60 3. 0,61-0,90 4. 0,91-1,0024. FiO₂ máxima: 1. $\leq 0,40$ 2. 0,41-0,60 3. 0,61-0,90 4. 0,91-1,00

Dados da Internação – 1ª Semana

25. Persistência do Canal Arterial: 1. Não 2. Sim
26. Tratamento da PCA: 1. Clínico 2. Indometacina 3. Ibuprofeno 4. Cirurgia 5. Profilático
27. Pneumotórax: 1. Não 2. Sim
28. Hemocultura positiva: 1. Não 2. Sim
29. Troponina T Cardíaca: _____ ng/ml (VR: positiva > 0,1 ng/ml)
30. Doses de Surfactante: 1. Nenhuma 2. 1 dose 3. 2 doses 4. 3 doses
31. USTF: 1. Normal 2. HIC Grau I 3. HIC Grau II 4. HIC Grau III 5. HIC Grau IV 6. HPVB

Desfechos na Alta hospitalar (ou Óbito)

32. Óbito: 1. Não 2. Sim
33. Tempo de Ventilação Mecânica: _____ horas
34. Tempo de Ventilação Não invasiva: _____ horas
35. Tempo de outras formas de Oxigenioterapia: _____ horas (Oxyhood, Cateter nasal, etc.)
36. Tempo Total de Oxigenioterapia: _____ horas
37. USG Transfontanela (pré-alta): 1. Normal 2. Leucomalácia Periventricular difusa (não cística)
 3. Leucomalácia Periventricular cística 4. HIC em reabsorção 5. Outras alterações
38. Retinopatia da Prematuridade: 1. Ausente 2. Presente 3. Não registrado
39. Retinopexia cirúrgica: 1. Não 2. Sim
40. Displasia Broncopulmonar: 1. Ausente 2. Leve 3. Moderada 4. Grave
41. Nº de Hemotransfusões: 1. Nenhuma 2. Uma 3. Duas 4. Três 5. Quatro 6. Cinco 7. Seis
42. Enterocolite Necrotizante: 1. Ausente (ou Suspeita) 2. Grau II (ECN definida) 3. Grau III (ECN Avançada)
43. Peso na Alta: _____ g
44. Comprimento na Alta: _____ cm
45. Perímetro Cefálico na Alta: _____ cm
46. Data da Alta: _____
47. Tempo de Internação: _____ dias

Notas dos Escores

48. CRIB: _____ pontos 49. CRIB II: _____ pontos 50. SNAPPE II: _____ pontos