



**LUIS CARLOS MACHADO JUNIOR**

**NASCIMENTO A PARTIR DE 34 SEMANAS:  
PREVALÊNCIA E ASSOCIAÇÃO COM MORTALIDADE E  
MORBIDADE NEONATAIS**

*Birth after 34 weeks gestation: prevalence and association with  
neonatal morbidity and mortality*

**CAMPINAS  
2013**





**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS**

**LUIS CARLOS MACHADO JUNIOR**

**NASCIMENTO A PARTIR DE 34 SEMANAS: PREVALÊNCIA E  
ASSOCIAÇÃO COM MORTALIDADE E MORBIDADE  
NEONATAIS**

***Birth after 34 weeks gestation: prevalence and association with  
neonatal morbidity and mortality***

**Orientador: Prof. Dr. RENATO PASSINI JÚNIOR**

Tese de Doutorado apresentada junto à Pós-Graduação, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde, área de concentração Saúde Materna e Perinatal.

Doctoral Thesis presented by the Graduate Studies, Faculty of Medical Sciences, State University of Campinas - UNICAMP to obtain the title of Doctor of Health Sciences, concentration area Maternal and Perinatal Health.

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE  
SUBMETIDA PELO ALUNO LUIS CARLOS MACHADO JUNIOR  
E ORIENTADA PELO PROF. DR. RENATO PASSINI JÚNIOR.

Assinatura do orientador

---

**CAMPINAS  
2013**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR  
MARISTELLA SOARES DOS SANTOS – GRB8/8402  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
UNICAMP

M18n	<p>Machado Junior, Luis Carlos, 1957- Nascimento a partir de 34 semanas : prevalência e associação com mortalidade e morbidade neonatais. / Luis Carlos Machado Junior. -- Campinas, SP : [s.n.], 2013.</p> <p>Orientador : Renato Passini Júnior. Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.</p> <p>1. Trabalho de parto prematuro. 2. Mortalidade neonatal precoce. 3. Mortalidade neonatal. 4. Mortalidade infantil. 5. Gestação de alto risco. I. Passini Júnior, Renato, 1958-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.</p>
------	---

Informações para Biblioteca Digital

**Título em inglês:** Birth after 34 weeks gestation : prevalence and association with neonatal morbidity and mortality.

**Palavras-chave em inglês:**

Preterm labor

Early neonatal mortality

Neonatal mortality

Infant mortality

High-risk pregnancy

**Área de concentração:** Saúde Materna e Perinatal

**Titulação:** Doutor em Ciências da Saúde

**Banca examinadora:**

Renato Passini Júnior [Orientador]

Egle Cristina Couto de Carvalho

Marcelo Luís Nomura

Ricardo Porto Tedesco

Reinaldo José Gianini

**Data da defesa:** 26-02-2013

**Programa de Pós-Graduação:** Tocoginecologia

# BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

LUIS CARLOS MACHADO JÚNIOR

Orientador: PROF. DR. RENATO PASSINI JUNIOR

Co-orientadora: PROFA. DRA. IZILDA RODRIGUES MACHADO ROSA

## MEMBROS:

1. PROF(A). DR(A). RENATO PASSINI JUNIOR



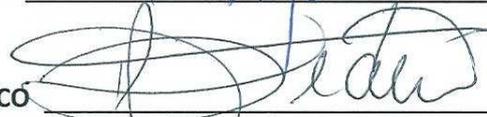
2. PROF(A). DR(A). EGLE CRISTINA COUTO DE CARVALHO



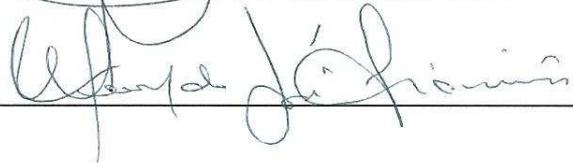
3. PROF(A). DR(A). MARCELO LUIS NOMURA



4. PROF(A).DR(A). RICARDO PORTO TEDESCO



5. PROF(A).DR(A). REINALDO JOSÉ GIANINI



Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas  
da Universidade Estadual de Campinas

Data: 26 de Fevereiro de 2013

# ***DEDICATÓRIA***

***Dedico este trabalho:***

*À minha esposa, Maria Aparecida,  
e aos meus filhos Fernando e Guilherme,  
pelo tempo que tomei deles para esta empreitada;*

*Aos meus pais, Luís Carlos e Ione,  
por tudo o que me fizeram nesta vida.*

## **AGRADECIMENTOS**

---

*Ao Prof. Dr. Renato Passini Júnior, pelo grande empenho no trabalho de orientar e ajudar.*

*Ao Prof. Dr. Aníbal Faúndes, pelo acolhimento e grande apoio no início desta empreitada.*

*À Prof. Dra. Izilda Rodrigues Machado Rosa, por organizar e disponibilizar o arquivo indispensável para a realização deste trabalho.*

*Aos Profs. Drs. Egle Cristina Couto de Carvalho, Marcelo Luís Nomura e Helaine Besteti Pires Milanez, pelo importante apoio prestado na qualificação.*

*Ao Prof. Dr. Heráclito Barbosa de Carvalho, pelo apoio fundamental nas análises.*

*Ao Ricardo Góes, pelo apoio fundamental nas horas mais incertas.*

*Às funcionárias Conceição Aparecida Silva Santos e Denise Barbosa Amádio, pela grande disposição em ajudar.*

*À equipe do CAISM, e da Divisão de Neonatologia, por oferecer a estrutura para a realização deste trabalho.*

*Ao Prof. Dr. Coríntio Mariani Neto, pelo empenho em me iniciar no trabalho em Hospital de Ensino.*

*À Prof. Dra. Ana Sílvia Whitaker Dalmaso, pelo empenho em me iniciar na atividade científica.*

*Ao meu colega Dr. Pedro Ferreira Awada, pela tolerância com a sobrecarga que lhe impus para viabilizar a realização deste trabalho.*

# SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

---

<b>CAISM</b>	<i>Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher</i>
<b>UNICAMP</b>	<i>Universidade Estadual de Campinas</i>
<b>P</b>	<i>Nível de significância estatística</i>
<b>OR</b>	<i>Odds ratio</i>
<b>IC</b>	<i>Intervalo de confiança</i>
<b>RR</b>	<i>Risco relativo</i>
<b>VSR</b>	<i>Vírus sincicial respiratório</i>
<b>EUA</b>	<i>Estados Unidos da América</i>
<b>VS</b>	<i>Versus</i>
<b>RNPT</b>	<i>Recém-nascido prematuro tardio</i>
<b>UCIN</b>	<i>Unidade de cuidado intensivo neonatal</i>
<b>RP</b>	<i>Razão de prevalência</i>
<b>RPMO</b>	<i>Rotura prematura de membranas ovulares</i>
<b>RPMpt</b>	<i>Rotura prematura de membranas ovulares pré-termo</i>
<b>HR</b>	<i>Hazard ratio</i>
<b>USP</b>	<i>Universidade de São Paulo</i>
<b>LPT</b>	<i>Late preterm</i>

**MAS** *Meconium aspiration syndrome*

**CI** *Confidence interval*

**G6PD** *Glicose 6 fosfato desidrogenase*

# SUMÁRIO

---

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS.....	viii
RESUMO .....	xii
ABSTRACT .....	xiv
1. INTRODUÇÃO.....	16
2. OBJETIVOS.....	26
2.1 Objetivo Geral.....	26
2.2 Objetivos Específicos .....	26
3. MÉTODO.....	27
3.1 Desenho do estudo .....	27
3.2. Cálculo do tamanho amostral.....	28
3.3. População estudada .....	28
3.4. Coleta de dados .....	30
3.5. Definições das variáveis e conceitos .....	30
3.6. Classificação das variáveis .....	33
3.7. Elaboração do banco de dados.....	35
3.8. Processamento e análise dos dados .....	35
3.9 Aspectos éticos.....	37
4. RESULTADOS .....	38
4.1 ARTIGO 1 .....	38
4.2. ARTIGO 2 .....	66
5. DISCUSSÃO.....	82
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	90

8. ANEXOS.....	98
8.1. Anexo 1. Malformações e doenças congênitas utilizadas como critérios de exclusão .....	98
8.2. Anexo 2. Ficha da História Neonatal.....	99
8.3. Anexo 3. Lista de variáveis solicitadas para análise de dados .....	103
8.4. Anexo 4. Parecer CEP n. 1263/2011 .....	105
8.5. Anexo 5. Comprovante de envio do artigo - Prematuridade tardia: revisão da literatura	107
8.6. Anexo 6. Comprovante de envio do artigo " Neonatal outcomes of late preterm and early term birth " .....	108

# RESUMO

---

**INTRODUÇÃO:** A idade gestacional ao nascimento é um dos principais fatores associados com complicações e mortes neonatais. Crianças nascidas entre 34 semanas e 36 semanas e seis dias de idade gestacional, denominadas prematuros tardios, são, tradicionalmente, considerados como de risco e prognóstico muito semelhantes aos dos recém-nascidos a termo. Estudos mais recentes, porém, têm mostrado que tanto prematuros tardios, quanto aqueles nascidos entre 37 e 38 semanas, apresentam resultados neonatais e no primeiro ano de vida, significativamente piores que os dos recém-nascidos a partir de 39 semanas.

**OBJETIVOS:** revisar a literatura sobre o tema, analisar a prevalência de nascimento de prematuros tardios no tempo e comparar a frequência de mortes e complicações neonatais nos prematuros tardios e nos nascidos entre 37 e 38 semanas, com as mortes e complicações neonatais dos recém-nascidos a partir de 39 semanas.

**MÉTODO:** revisão de literatura englobando os bancos de dados Medline, Lilacs e Biblioteca Cochrane. Realizado estudo de coorte retrospectiva com os dados de recém-nascidos vivos atendidos no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), de janeiro de 2004 a dezembro de 2010. Os dados foram extraídos a partir do arquivo eletrônico da instituição. Foram excluídos os casos sem informação sobre a idade gestacional, as malformações e doenças congênitas fetais e as gestações múltiplas. Além das mortes neonatais, foram estudadas as seguintes complicações: hemorragia do sistema nervoso central, convulsões, índice de Apgar menor que sete no primeiro e quinto minutos, pneumonia, atelectasia, displasia broncopulmonar, pneumotórax, laringite pós entubação, síndrome de aspiração de mecônio, hipotermia, hipocalcemia e icterícia. As variáveis de controle foram: idade materna, estado civil, tabagismo, realização de pré-natal, hipertensão arterial (pré eclampsia ou crônica), diabetes, infecção urinária, outras morbidades maternas, primiparidade, cinco ou mais partos anteriores, tipo de parto, crescimento fetal restrito e sexo do recém-nascido. Para análise estatística foi aplicado o teste de qui-quadrado e o teste exato de Fisher, quando indicado. Assumiu-se o valor de p menor que 0,05 como significância estatística. Foi utilizado *odds ratio* (OR) como medida de efeito e a regressão

logística múltipla para a análise multivariada. RESULTADOS: Foram estudados 18.032 nascimentos únicos, sendo 1.653 prematuros tardios e 16.379 recém nascidos de termo. Houve mais mortes neonatais (OR ajustado = 5.30; IC 95%: 2,61–10,74) nos prematuros tardios em comparação com os recém-nascidos a termo (nascidos entre 37 e 42 semanas). Também houve mais mortes neonatais (OR ajustado = 2,44; IC 95% 1,05—5,63) nos recém-nascidos de termo precoce comparados aos de termo tardio. Houve associação significativa para todas as complicações estudadas com a prematuridade tardia, exceto para síndrome de aspiração de mecônio. Encontrou-se tendência significativa de aumento na proporção de prematuros tardios em relação ao total dos partos ao longo do período estudado. CONCLUSÃO: Conclui-se que tanto os prematuros tardios quanto os nascidos entre 37 e 38 semanas são uma população de maior risco se comparados aos recém-nascidos a partir de 39 semanas.

**Palavras-chave:** Trabalho de Parto Prematuro; Mortalidade Neonatal; Mortalidade Neonatal Precoce; Mortalidade Infantil; Gravidez de Alto Risco.

# ABSTRACT

---

**INTRODUCTION:** Gestational age at birth is a major determinant of neonatal mortality and complications. The risk of death and complications in infants born at 34 to 36 weeks of pregnancy (named late preterm infants) has been traditionally considered to be very similar to that of term infants. Some recent studies, however, have shown that late preterm infants, as well as those born at 37 and 38 weeks, have significantly worse outcomes in the neonatal period and in the first year of life than those born at 39 weeks or later. **OBJECTIVE:** to conduct a literature review on this issue; assess the prevalence and any temporal trend in late preterm births in the period that was studied; to compare neonatal deaths and complications in late preterm infants versus term infants, and compare neonatal deaths in infants born at 37 and 38 weeks (early term) versus those born at 39 to 42 weeks (late term). **METHODS:** A retrospective cohort study of live births was carried out in the Women's Integrated Healthcare Center (CAISM), State University of Campinas (UNICAMP), from January 2004 to December 2010. Data were extracted from an electronic database containing all medical records of the institution. Excluded from the study were congenital diseases and malformations, multiple pregnancies and cases without data on gestational age. Outcomes studied were neonatal deaths, length of hospital stay and the following complications: central nervous system hemorrhage, convulsions, Apgar score lower than seven at the first and fifth minute, pneumonia, atelectasis, pneumothorax, bronchopulmonary dysplasia, pulmonary hypertension, postintubation laryngitis, meconium aspiration syndrome, hypothermia, hypocalcemia and jaundice. Control variables were: maternal age, marital status, smoking habit, absence of prenatal care, maternal hypertensive disease, maternal diabetes, urinary tract infection, other maternal morbid condition, primiparity, five or more previous births, fetal growth restriction, fetal gender, labor induction and pre labor cesarean section. It was used the chi square test and Fischer's exact test when indicated. The odds ratio (OR) was used as a measure of effect and multiple logistic regression was used for multivariate analysis. A significant level of 5% was

adopted. RESULTS: After exclusions, there were 18,032 single births (1,653 late preterm births and 16,379 term births). An adjusted OR of 5.30; 95% confidence interval of 2.61---10.74 was found for neonatal death in late preterm births compared to term births (at 37 to 42 weeks), and an adjusted OR of 2.44; 95 confidence interval of 1.05-5.63 for neonatal death in early term births compared to late term births. A significantly higher risk was found in late preterm infants compared to term infants for all complications studied, except for meconium aspiration syndrome. There was a significantly growing trend in the proportion of late preterm births at the institution in the period studied. CONCLUSION: It was concluded that late preterm infants are at higher risk of undesirable outcomes than term infants. Furthermore, early term infants have a higher risk of death compared to late term infants and these differences are clinically relevant.

Keywords: Preterm Labor; Early Neonatal Mortality; Neonatal Mortality; Infant Mortality; High-Risk Pregnancy.

# 1. INTRODUÇÃO

---

Os recém-nascidos com idades gestacionais entre 34 semanas e 36 semanas e seis dias são tradicionalmente considerados, tanto por obstetras como por neonatologistas, como muito semelhantes aos recém-nascidos de termo em relação aos riscos de morte e complicações, tanto a curto, como a longo prazo. Esta atitude se reflete no dia a dia da prática clínica do obstetra, como, por exemplo, na maior liberalidade na decisão de interromper a gestação quando há intercorrências maternas e/ou fetais a partir de 34 semanas<sup>1</sup>, e na prática do neonatologista, com uma tendência a internar estes recém-nascidos em enfermarias de baixo risco<sup>2</sup> e a dar alta precoce<sup>3</sup>.

A explicação provável para esta situação é a suposição que estes recém-nascidos apresentam riscos menores em relação àqueles com idades gestacionais mais baixas. Nos últimos anos, porém, este assunto tem sido avaliado com mais cuidado e muitos estudos a respeito têm sido publicados, indicando que os recém-nascidos de 34 a 36 semanas, apesar de apresentarem, de fato, riscos muito menores que os com 33 semanas ou menos, apresentam riscos substancialmente maiores que os de termo, com uma diferença que é relevante clinicamente<sup>4,6</sup>. Soma-se a isto o fato de que, se considerarmos o conjunto dos prematuros, aqueles com 34 ou mais semanas representam a maior parcela<sup>4,6</sup>. Como consequência da preocupação com os prematuros tardios, realizou-se, em 2006, um encontro de um grupo de trabalho patrocinado pelo *National Institute of Child Health and Human Development*, dos Estados Unidos, para discussão deste problema. Neste encontro se propôs a definição de prematuro tardio como aquele nascido entre 34 semanas e zero dias e 36 semanas e seis dias<sup>7</sup>, diferenciando de outras definições e nomenclaturas existentes (32 semanas e zero dias até 36 semanas e seis dias)<sup>8</sup>.

Embora a preocupação com o tema seja relativamente recente, existe atualmente grande número de estudos comparando o grupo dos prematuros tardios com os recém-nascidos de termo. Foram estudados: mortalidade neonatal, mortalidade infantil e na idade adulta, síndrome da membrana hialina, taquipneia transitória, hipertensão pulmonar,

pneumonia, apneia, pneumotórax, asma na infância, sepse, icterícia com e sem sequelas, distúrbios alimentares, hipotermia, distúrbios metabólicos como hipoglicemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, enterocolite necrosante, susceptibilidade a infecção pelo vírus sincicial respiratório, tempo de internação hospitalar e admissão em unidades de cuidado intensivo neonatal.

Todos os estudos que abordaram a questão mostraram maior mortalidade no grupo dos prematuros tardios em comparação com os recém-nascidos de termo. Encontra-se maior mortalidade neonatal assim como maior mortalidade infantil.

Teune et al.<sup>9</sup> realizaram meta análise englobando mais de 29 milhões de partos, abordando mortalidade, morbidade e consequências de longo prazo na prematuridade tardia em comparação com os recém-nascidos de termo. Encontraram risco relativo (RR) de 5,9 para morte neonatal nos prematuros tardios (IC95% 5,0–6,0) e RR de 3,7 (IC95% 2,9–4,6) para mortalidade infantil. Guasch et. al.<sup>6</sup> encontraram maior mortalidade neonatal [odds ratio (OR) = 4,71 (IC 95% 2,3–9,5)]. Kramer et al.<sup>10</sup>, estudando a coorte de todos os partos ocorridos em 1995 nos Estados Unidos e de 1992 a 1994 no Canadá (exceto na província de Ontário), encontraram, respectivamente, RR de 2,9 (IC95% 2,8–3,0) e 4,8 (IC95% 4,0–5,0) para mortalidade infantil nas gestações de 34 a 36 semanas e seis dias em comparação com as de 37 a 41 semanas. O mesmo estudo mostrou que não apenas a mortalidade neonatal é maior, mas também a mortalidade entre 28 e 365 dias (pós-neonatal). Crump et. al.<sup>11</sup> mostraram que esta maior mortalidade se mantém nos primeiros cinco anos de vida, desaparece na segunda infância e adolescência e reaparece na faixa etária de adulto jovem (18 a 36 anos) com RR ajustado de 1,31 (IC95% 1,13–1,50) para esta última faixa.

Pulver et al.<sup>12</sup> compararam as taxas de mortalidade neonatal e infantil nos prematuros tardios com os de termo (39 a 42 semanas), levando em conta a relação peso/idade gestacional. Após a exclusão das doenças congênitas, encontraram RR de 14,2 (IC95% 4,1–49,1) para morte neonatal nas meninas prematuras tardias pequenas para a idade gestacional em comparação com as de termo adequadas para a idade gestacional. As prematuras tardias adequadas para a idade gestacional tiveram RR de 4,1 (IC95% 1,7–9,6), na mesma comparação. Encontraram resultados semelhantes para mortalidade infantil. Concluem que os recém-nascidos prematuros tardios pequenos para a idade gestacional são

um grupo de risco especialmente aumentado para morte neonatal e infantil, em comparação com gestações de 39 a 40 semanas.

A morbidade respiratória também é extensamente documentada. Hibbard et al. (*Consortium on Safe Labor*)<sup>13</sup> em estudo nos Estados Unidos englobando 12 instituições, com 233.844 nascimentos e 19.334 prematuros tardios, encontraram aumento significativo de risco para membrana hialina na idade de 34 semanas, em comparação com gestações de 39 e 40 semanas (OR 40,1; IC95% 32,0–50,3). Observaram padrão semelhante para taquipneia transitória (OR 14,7; IC95% 11,7–18,8) e para pneumonia (OR 7,6; IC95% 5,2–11,2), na comparação de 34 semanas com 39 a 40 semanas. Hernández-Díaz et al.<sup>14</sup>, em estudo caso-controle sobre hipertensão pulmonar persistente, encontraram maior risco para esta complicação em partos de 34 a 37 semanas, em comparação com partos de 38 a 40 semanas (OR 3,7; IC95% 2,3–6,0). Teune et al.<sup>9</sup> verificaram aumento de risco para membrana hialina nos prematuros tardios em comparação com crianças de termo (RR 17,3; IC95% 9,8–30,6). Também encontraram aumento de risco para apneia (RR 15,7; IC 11,8–20,9) e para pneumotórax (RR 3,4; IC95% 1,8–6,4).

Melamed et al.<sup>15</sup> encontraram 0,4% de sepse comparado a 0,04% nas gestações de termo ( $p < 0,001$ ). Teune et al.<sup>9</sup> relataram RR de 5,6 (IC95% 1,3–24,2) para sepse comprovada por cultura.

Em relação aos distúrbios metabólicos, Dani et al.<sup>19</sup> observaram maior frequência de hipoglicemia (RR 12,4; IC95% 10,1–15,4), hipocalcemia (RR 13,2; IC95% 4,76–36,5), hiperbilirrubinemia (RR 2,97; IC95% 2,18–4,02) e problemas alimentares (RR 2,70; IC95% 1,17–6,22). Teune et al.<sup>9</sup> relataram hipoglicemia (RR 7,4; IC95% 3,0–18,1), dificuldades alimentares (RR 6,5; IC95% 2,5–16,9), icterícia necessitando fototerapia (RR 5,0; IC95% 1,7–14,6) e hipotermia (RR 10,8; IC95% 4,6–25,0). Bhutani et al.<sup>16</sup>, estudando crianças com *kernicterus*, encontraram 82,7% de sequelas graves pós-icterícia em recém-nascidos pré-termo tardios em comparação com 70,8% nos de termo ( $p < 0,001$ ).

Melamed et al.<sup>15</sup> encontraram 0,2% de hemorragia periventricular de 34 a 36 semanas e seis dias versus 0,02% nas gestações de termo ( $p < 0,01$ ). Teune et al.<sup>9</sup> também verificaram, em comparação semelhante, risco elevado para hemorragia intraventricular graus I a IV (RR 4,9; IC95% 2,1–11,7).

Achados semelhantes foram observados em relação à enterocolite necrosante, Teune et al.<sup>9</sup> relataram OR de 7,5 para esta complicação (IC95% 3,3–17,3).

Boyce et al.<sup>17</sup> encontraram taxa de internação hospitalar no primeiro ano de vida (por 1000 crianças) devido a infecção pelo vírus sincicial respiratório (VSR), de 66 para crianças nascidas entre 29 e 32 semanas completas, de 57 naquelas entre 33 e 36 semanas completas e de 30 no termo. Horn et al.<sup>18</sup> estudou a evolução durante a internação hospitalar por infecção pelo VSR em crianças no primeiro ano de vida, em função da idade gestacional no nascimento. Encontrou uma frequência maior de intubação orotraqueal ( $p=0,002$ ) e duração maior da internação ( $p<0,0001$ ) em crianças nascidas entre 33 e 35 semanas completas, em comparação com as nascidas com 36 ou mais semanas. Neste estudo, as crianças nascidas entre 33 e 35 semanas completas tiveram evolução pior durante a internação que aquelas nascidas com 32 semanas ou menos.

Dani et al.<sup>19</sup> mostraram maior admissão de prematuros tardios em unidade de cuidado intensivo neonatal em comparação com recém-nascidos de maior idade gestacional (RR 19,8; IC95% 8,72–44,8). O mesmo foi verificado por Lubow et al.<sup>20</sup> que encontraram 54% versus 4% de admissão em unidade de cuidado intensivo neonatal ( $p<0,001$ ) e maior tempo de internação hospitalar, 5 dias versus 2,4 dias ( $p<0,001$ ).

Além da mortalidade em várias fases da vida e da morbidade neonatal, alguns estudos têm abordado as repercussões de longo prazo da prematuridade tardia, além da questão dos custos e reinternações. Raby et al.<sup>21</sup> estudaram crianças de uma coorte em Boston (EUA). Compararam crianças nascidas entre 36 e 38,5 semanas com controles com idade entre 38,5 e 40,5 semanas, que não tinham malformações, não foram admitidas em unidades de cuidado intensivo neonatal e não tiveram infecção respiratória no primeiro ano de vida. Aos seis anos de vida, as crianças nascidas entre 36 e 38,5 semanas tiveram maior incidência de asma em comparação com as de maior idade (OR ajustado de 5,6; IC95% 2,5–12,38). Estudo realizado no Brasil constatou maior frequência de crescimento inadequado com dois anos de vida (OR 2,30; IC95% 1,40–3,77)<sup>22</sup>.

Peacock et al.<sup>23</sup> estudaram o desempenho nas escolas de educação infantil, comparando crianças que nasceram com 32 a 36 semanas e seis dias com as que nasceram com 37 ou mais semanas. Encontraram menor frequência de aprovação nos prematuros tardios (OR ajustado 0,74; IC95% 0,59–0,92). Em sua meta-análise, Teune et al.<sup>9</sup>

encontraram RR de 3,1 (IC95% 2,3–4,2) para paralisia cerebral e de 1,5 (IC95% 1,2–1,9) para retardo mental. Moster et al.<sup>24</sup> relataram maior risco de esquizofrenia (RR 1,4; IC95% 1,1–1,8). Os mesmos autores relatam menor proporção de jovens que completaram a universidade (OR 0,87; IC95% 0,84–0,89). Teune et al.<sup>9</sup> encontraram menor chance de terminar o ensino médio nessas crianças (RR 0,96; IC 0,95–0,97).

Bird et al.<sup>25</sup> constatou maior gasto “*per capita*” pelo sistema de saúde para estes recém-nascidos no primeiro ano de vida. A diferença média (valores ajustados) foi de 108 dólares norte-americanos para atendimento ambulatorial (IC95% 58–158) e de 597 dólares para atendimento hospitalar (IC95% 528–666), para cada recém nascido de 34 a 36 semanas em comparação com os de 37 a 42 semanas, no primeiro ano de vida. Jain<sup>26</sup> et al. relataram que 17,7% dos atendimentos em um departamento de emergência em pediatria, dentro do grupo de crianças nos primeiros 31 dias de vida, eram de prematuros tardios, em comparação com a média nacional de 8,8% nos Estados Unidos para partos nesta faixa de idade gestacional. Escobar et al.<sup>27</sup> encontraram RR de 1,67 (IC95% 1,23–2,25), para reinternação entre 15 e 182 dias em recém-nascidos de 36 semanas comparados aos de 38 a 40 semanas. Murthy et al.<sup>28</sup> em estudo realizado em Illinois, nos Estados Unidos, observaram um aumento histórico na frequência de induções de parto na faixa de 34 a 36 semanas e seis dias: de 5,4 por mil em 1991 para 15,2 por mil em 2003 (p<0,001). Mostraram também um aumento das demandas legais por erro médico, que consideraram associado ao aumento das taxas de indução (p=0,004).

A proporção de prematuros tardios em relação ao total dos partos é dependente do tipo de instituição onde o estudo é feito, sendo maior, é claro, nos centros de atenção terciária. Furzán e Sánchez<sup>29</sup> relataram 12% de prematuros tardios em um total de 19% de prematuros em um hospital uruguaio, o que equivale a 63,2% dos casos. McIntire et al.<sup>4</sup> encontraram 76% de prematuros tardios em relação ao total de prematuros; Guasch et al.<sup>6</sup> relataram 79%. Carter et al.<sup>30</sup> observaram uma prevalência de 9% para os Estados Unidos como um todo no período de 2000 a 2006. Em todos os estudos, os partos entre 34 e 36 semanas e seis dias correspondem à grande maioria dos prematuros.

Ao longo do tempo verifica-se um aumento na frequência dos prematuros tardios. Davidoff et al.<sup>31</sup> mostraram uma mudança na idade gestacional média de 40 semanas em 1992 para 39 semanas em 2002 entre todos os partos espontâneos nos Estados Unidos, que

eles atribuíram ao aumento dos prematuros tardios. Encontrou a mesma tendência nos partos com rotura prematura de membranas e/ou com interrupção médica da gestação. Yoder et al.<sup>32</sup> encontraram aumento de 37% na proporção de prematuros tardios em um centro terciário nos Estados Unidos de 1990 a 1998. Podemos supor que uma parte deste aumento se deva a um aumento das interrupções médicas da gestação.

Não existem dados sobre a frequência de partos prematuros tardios no Brasil, sendo que existe dificuldade até para se conhecer com maior precisão a frequência de prematuros como um todo, devido à baixa confiabilidade dos dados sobre idade gestacional<sup>33</sup>. Revisão recente encontrou taxas, para os prematuros como um todo, de até 15% para o Sul e Sudeste (entre 1978 e 2004), e de até 10,2% para o Nordeste (entre 1984 e 1998), mas não conseguiu dados para as regiões Norte e Centro Oeste<sup>34</sup>.

As causas dos partos espontâneos na faixa de idade gestacional dos prematuros tardios provavelmente não diferem muito das causas que condicionam os partos espontâneos nas idades gestacionais mais baixas, inclusive no aspecto de que em grande parte dos casos estas não são conhecidas. Hiltunen et al.<sup>35</sup> mostraram que a condição de portadora do Fator V de Leiden por parte da mãe aumenta o risco de prematuridade tardia, mas não aumenta o de prematuridade precoce. Porém, esta condição responde por uma parcela muito pequena dos partos espontâneos nos prematuros tardios. Santos et al.<sup>22</sup>, em seu estudo feito no Brasil, encontraram associação de prematuridade tardia com idade materna menor que 20 anos (Razão de Prevalência de 1,3; IC95% 1,1–1,6) e também com ausência de cuidado pré-natal (Razão de Prevalência de 2,4; IC95% 1,4–4,2). Em outro estudo brasileiro, encontrou-se associação entre prematuridade tardia e idade materna maior que 35 anos para o conjunto dos prematuros tardios<sup>36</sup>. A gestação múltipla é certamente uma causa importante de prematuridade tardia<sup>37</sup>.

Outro aspecto importante é conhecer a proporção neste grupo de partos resultantes de interrupção médica da gestação e, também, quais as indicações específicas das interrupções. Laughon et al.<sup>38</sup> relataram 29,8% de casos resultantes de partos espontâneos, 32,3% de rotura prematura de membranas, 31,8% de interrupções médicas e 6,1% de causas não documentadas. Gyamfi-Bannerman et al.<sup>39</sup> estudaram 2.693 prematuros tardios, dos quais 872 (32,3%) foram resultado de interrupção médica da gestação; destes, em 56,7% dos casos as interrupções foram baseadas em condutas não baseadas em evidências

científicas, segundo avaliação dos autores. Destas interrupções sem embasamento, 80,3% tinham plano de saúde privado, versus 59% do grupo com interrupções fundamentadas ( $p < 0,001$ ). Reddy et al.<sup>40</sup> encontraram em sua análise, 49% de partos espontâneos (excluindo-se os casos de rotura prematura de membranas) e 23,2% de interrupções “sem indicações registradas”. Holland et al.<sup>41</sup> relataram 36% de partos espontâneos (também sem rotura prematura) e 17% de indicações que ele avaliou como “potencialmente evitáveis”, incluindo neste último grupo 8,2% de interrupções “eletivas”, que no contexto do artigo significa interrupção sem indicações médicas, por motivos pessoais do médico ou da paciente. Nestes dois últimos estudos, as interrupções classificadas como “sem indicação registrada” ou “potencialmente evitáveis” estavam significativamente associadas ao nível socioeconômico mais alto da gestante e com atendimento por médicos do setor privado. No Brasil, na maioria dos hospitais públicos, não existe a interrupção por solicitação da paciente ou por conveniência do médico, ou, ao menos, não estão previstas estas situações. É bem conhecida no Brasil, porém, a grande frequência de interrupções sem indicação médica no setor privado, quase sempre por cesárea<sup>42</sup>. É muito provável que elas ocorram também, com uma frequência não desprezível, nos prematuros tardios, pelo menos nas idades gestacionais mais próximas de 37 semanas.

Recentemente foram publicados estudos a respeito de estratégias para reduzir a ocorrência e complicações em prematuros tardios. Poderia ser considerada aceitável a tentativa de inibição dos trabalhos de parto (tocólise) até 36 semanas<sup>43-4</sup>. Embora seja um assunto tradicionalmente polêmico, existe atualmente evidência de que a tocólise poderia trazer algum benefício para o neonato na situação de ameaça de parto prematuro, principalmente se associada ao uso de corticoesteróides<sup>45</sup>. O conjunto dos dados disponíveis não permite, porém, precisar se o benefício é restrito a alguma faixa específica de idade gestacional, ou se é válido para todos os prematuros, ou seja, para todos os neonatos com menos de 37 semanas completas. Apesar da imprecisão desta evidência, muitas instituições limitam este procedimento até 34 ou 35 semanas<sup>46-8</sup>. Esta orientação se deve provavelmente a um julgamento de que a tocólise não se justifica em gestações com mais de 34 semanas completas devido à avaliação de que os riscos associados à prematuridade são menos relevantes acima desta idade gestacional. Hauth et al.<sup>43</sup> propõe a

realização de ensaios clínicos para avaliar o efeito da tocolise especificamente no grupo dos prematuros tardios.

Outro aspecto importante que merece discussão é a terapia com corticosteróides para aceleração da maturidade pulmonar e diminuição da morbidade neonatal em gestações de 34 a 36 semanas, quando há risco de parto prematuro ou quando se decide pela interrupção da gestação neste intervalo de idade gestacional. Existem evidências sobre o benefício da terapia com corticosteróides entre 26 semanas e 34 semanas e 6 dias. Para as idades gestacionais de 35 semanas a 36 semanas e seis dias, os dados existentes são inconclusivos<sup>49</sup>. Alguns estudos observacionais sugerem benefícios do uso desta terapêutica nos prematuros tardios: Champion et al.<sup>50</sup> encontraram menor risco para morbidade respiratória (OR 0,39; p= 0,06); Dimitriou et al.<sup>51</sup> identificaram menor morbidade neonatal em geral (OR 0,24). Um ensaio clínico recente mostrou diminuição no risco de doença de membrana hialina e da necessidade de ressuscitação neonatal com o uso desta terapêutica entre 34 e 36 semanas e seis dias<sup>52</sup>. Outro ensaio clínico recente, com uma amostra maior, feito no Brasil, não encontrou benefício da terapia com corticosteróides para morbidade respiratória<sup>53</sup>; porém, observou menor morbidade neonatal em geral: 62% no grupo tratado versus 72% no grupo controle (p=0,08). Outro estudo sugeriu a utilização desta terapêutica em gestantes de termo que seriam submetidas à cesárea eletiva, mostrando diminuição de admissão em unidade neonatal de cuidado intensivo por doença da membrana hialina<sup>54</sup>. Hoje, provavelmente, a maior parte dos serviços de Obstetrícia utiliza esta terapêutica até, no máximo, 34 semanas e seis dias<sup>47-8,55</sup>. É muito provável que a rotina de limitar a tocolise até 34 semanas, tenha forte relação com a rotina de administrar corticosteróides até 34 semanas, pois um dos argumentos para a utilização da tocolise é ganhar tempo para possibilitar a administração e a ação destas drogas. Seriam necessários, portanto, novos ensaios clínicos avaliando a utilização de corticosteróides anteparto nos prematuros tardios.

A decisão de realizar o parto antes do trabalho de parto espontâneo, seja por indução do parto ou por cesárea programada, é situação corriqueira em Obstetrícia. Para cada situação, procura-se avaliar o risco de a gestação continuar versus os riscos associados à indução e os associados à cesárea quando a indução falha ou quando esta é contraindicada. Além disto, e ainda mais importante, quando se decide pela interrupção da gravidez antes

do termo, avalia-se o risco materno e/ou fetal da continuidade da gestação versus o risco da prematuridade. Esta avaliação não é simples e é sujeita a erros, como toda avaliação de risco. O conhecimento de que os riscos do nascimento entre 34 e 36 semanas são maiores que os que se imaginava anteriormente poderia mudar a conduta tradicionalmente padronizada em algumas situações clínicas, como, por exemplo, rotura prematura de membranas, crescimento fetal restrito, oligohidrânio, gestação com diabetes, pré-eclâmpsia leve e outras. A confirmação destas hipóteses também apontaria para a necessidade de rediscutir algumas condutas neonatais.

Também merece consideração a rotina dos neonatologistas, em relação às práticas na atenção aos recém-nascidos prematuros tardios. Tomashek et al.<sup>3</sup> compararam a frequência de reinternação e retorno ao hospital para avaliação de recém-nascidos prematuros tardios e de termo que tiveram alta precoce (até 48 horas pós-parto). Verificaram que os recém-nascidos pré-termo tiveram uma frequência significativamente maior de retorno e reinternação em comparação com os de termo, o que sugere que pode não ser prudente dar alta precoce para estas crianças. Ishiguro et al.<sup>2</sup> estudaram prematuros tardios que foram encaminhados no pós-parto à enfermaria de baixo risco, ou seja, à mesma para onde são encaminhados os recém-nascidos de termo sem complicações. Verificou, com isso, uma proporção de transferência para unidade de terapia intensiva de recém-nascidos pré-termo significativamente maior que a verificada para os de termo. As indicações mais frequentes para a transferência foram apneia e hipoglicemia. A maior parte dos recém-nascidos pré-termo que apresentaram estas intercorrências não apresentavam fatores de risco outros além da prematuridade tardia. Este autor sugere que se estabeleça como rotina o monitoramento de glicemia nas primeiras 24 horas e de apneia nos primeiros dois dias de vida para todos os recém-nascidos prematuros tardios, pois não é possível afastar a possibilidade de que estas intercorrências causem problemas não só imediatos, mas também a longo prazo.

Apesar do grande número de estudos recentes em outros países sobre prematuridade tardia, no Brasil, a literatura médica sobre este assunto ainda é escassa. Estudo multicêntrico sobre ressuscitação neonatal, realizado em 35 hospitais públicos em várias capitais brasileiras, relatou a necessidade de medidas de ressuscitação em 43,5% dos prematuros tardios<sup>56</sup>. Ortigosa et al.<sup>57</sup> compararam dois grupos de prematuros tardios, o

primeiro com crescimento restrito, com parto por cesárea programada, e o segundo com crescimento normal, nascidos de parto espontâneo. Encontraram maior proporção de complicações no grupo com crescimento restrito: fototerapia (média de 5,78 dias versus 3,19 dias;  $p=0,005$ ); internação em unidade de terapia intensiva (média de 5,92 dias versus 1,28 dias;  $p<0,0001$ ); dias de internação (média de 16,36 versus 4,58;  $p=0,0001$ ); hipoglicemia (24% versus 6%;  $p=0,047$ ); hemorragia intraventricular (12% versus nenhum caso;  $p=0,037$ ). Barros et al.<sup>58</sup> encontraram maior frequência de resultados anormais em um exame neurocomportamental padronizado realizado nas primeiras 24/72 horas de vida. Santos et al.<sup>22</sup>, a partir de uma coorte de crianças nascidas em Pelotas (RS) em 2004, conduziram dois estudos: o primeiro mostrando maior morbidade neonatal e maior mortalidade infantil nos prematuros tardios e o segundo mostrando maior frequência de deficiência de crescimento em altura e peso na primeira infância. Outro estudo realizado no Rio Grande do Sul mostrou maior mortalidade neonatal (OR=9,10; IC95% 2,44–33,91) e associação com várias complicações neonatais, em comparação com os recém-nascidos a termo<sup>36</sup>.

Pelo exposto, verificamos que o nascimento entre 34 e 36 semanas vem ganhando grande atenção na literatura médica mundial e é ainda pouco estudada no Brasil. Nesta mesma linha observa-se o interesse em analisar se recém-nascidos a termo, entre 37 e 38 semanas e 6 dias, apresentam resultados piores que aqueles nascidos acima desta faixa de idade gestacional. É de interesse que se estude a repercussão clínica destas situações na população de partos atendida pelo CAISM. Também é importante verificar se houve, na instituição, aumento da prematuridade tardia ao longo do tempo, além de se verificar a proporção de casos de prematuridade tardia associados à interrupção médica da gravidez e se esta proporção também se modificou com o tempo. O conhecimento mais profundo sobre estas questões pode apontar para a necessidade de algumas mudanças nas rotinas obstétricas e neonatais. Este estudo poderá servir de referência para outras instituições brasileiras, públicas ou privadas.

## 2. OBJETIVOS

---

### *2.1 Objetivo Geral*

Estudar a associação do nascimento a partir de 34 semanas, com mortalidade e complicações neonatais.

### *2.2 Objetivos Específicos*

- Revisar a literatura nacional e internacional que analisa resultados neonatais de recém-nascidos a partir de 34 semanas, destacando mortalidade e complicações neonatais;
- Avaliar a prevalência de prematuridade tardia na maternidade do Centro de Atenção à Saúde da Mulher (CAISM/UNICAMP);
- Verificar a tendência temporal da ocorrência de prematuridade tardia na Instituição;
- Verificar a proporção de casos de prematuridade tardia que é consequente à interrupção médica da gestação e se esta proporção mudou ao longo do período estudado;
- Calcular a mortalidade neonatal para cada semana de idade gestacional, de 34 até 42 semanas;
- Avaliar a associação entre prematuridade tardia e mortalidade neonatal;
- Avaliar a associação entre parto a termo precoce e morte neonatal;
- Analisar a associação entre prematuridade tardia e complicações neonatais.

# 3. MÉTODO

---

## 3.1 Desenho do estudo

Inicialmente foi feita revisão sistemática da literatura em dezembro de 2012, para avaliar as consequências do nascimento entre 34 e 36 semanas e 6 dias (prematuros tardios) quanto à prevalência e morbimortalidade neonatal, em comparação com nascidos a termo. Foram realizadas pesquisas nos seguintes bancos de dados, sem limite de tempo e utilizando as palavras-chave abaixo:

**MEDLINE** – *late preterm mortality, late preterm morbidity, late prematurity mortality, late prematurity morbidity, late preterm*, sempre com a conjunção “*and*”.

**LILACS** – prematuridade tardia mortalidade, prematuridade tardia morbidade, prematuro tardio mortalidade, prematuro tardio morbidade, prematuro tardio, prematuridade tardia, além das mesmas chamadas em inglês usadas no MEDLINE, sempre com a conjunção “*and*”.

**BIBLIOTECA COCHRANE:** *late and preterm*.

Também foram pesquisadas as referências bibliográficas dos artigos encontrados.

Para a escolha dos artigos, deu-se preferência para pesquisas com as seguintes características:

- Estudos de meta-análise;
- Estudos com exclusão de malformados e com ajustes para variáveis confundidoras;
- Estudos com casuísticas maiores;
- Estudos que abordaram aspectos específicos do assunto, não avaliados por outros autores, inclusive artigos de revisão com esta característica;
- Estudos sobre o tema realizados no Brasil;

Foram excluídos estudos de séries de casos, ou seja, estudos não analíticos, e também estudos em línguas que não o Português, Inglês ou Espanhol.

Em seguida foi realizado estudo do tipo coorte retrospectivo, com base no arquivo eletrônico de prontuários da área de Neonatologia do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM/UNICAMP), composto por nascimentos ocorridos de 01 de janeiro de 2004 a 31 de dezembro de 2010, para avaliar a prevalência e comparar resultados neonatais de prematuros tardios e de termo precoce (37-38 semanas e 6 dias), com nascidos a partir de 39 semanas. As observações metodológicas abaixo se referem ao estudo de coorte retrospectivo.

### ***3.2. Cálculo do tamanho amostral***

Baseou-se na diferença de prevalências de algumas condições, observadas entre os grupos de 34-36 semanas e de 37-42 semanas (Tabela A), considerando um poder do teste de 80% e um nível de significância de 5%.

Tabela A – Variáveis consideradas e tamanho da amostra

<b>Variável</b>	<b>34-36 semanas %</b>	<b>37-42 semanas %</b>	<b>Tamanho da amostra (total)</b>
Cesárea	50,32	33,17	1072
Problemas Respiratórios	13,58	1,14	336
Hipoglicemia	4,69	0,22	768

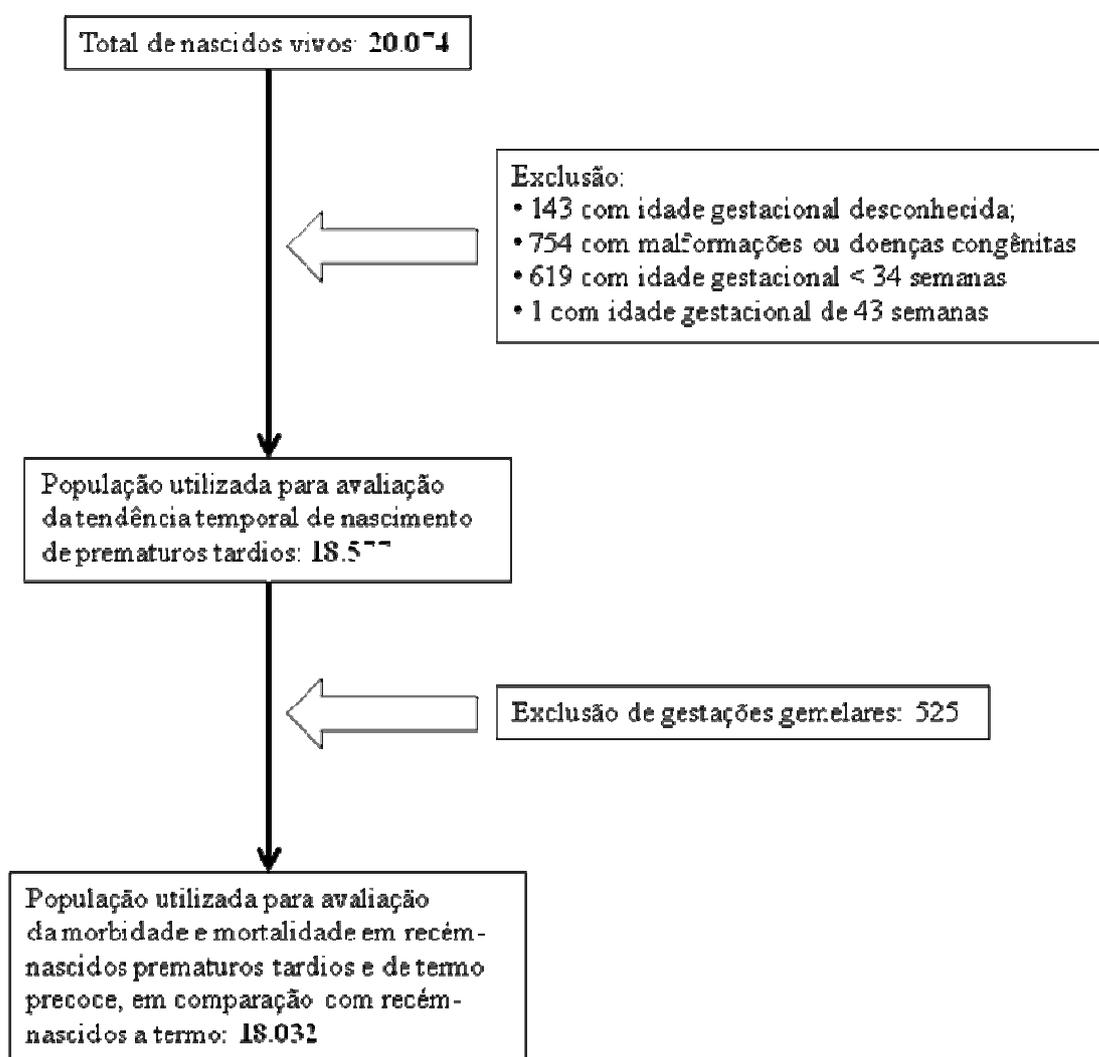
Fonte: Guash et al.<sup>6</sup>

A amostra deveria ser composta por, no mínimo, 1.072 casos, sendo 67 casos de 34-36 semanas e 1005 casos de 37-42 semanas.

### ***3.3. População estudada***

Para o estudo de coorte foram selecionados, inicialmente, todos os nascimentos de crianças vivas ocorridos no período de 01 de janeiro de 2004 a 31 de dezembro de 2010.

Em seguida foram excluídos os casos com idade gestacional não conhecida (143), malformações e doenças congênitas (754), além dos casos com nascimento abaixo de 34 semanas (619) e acima de 42 semanas (1), sendo realizada a avaliação de prevalência de nascimento de prematuros tardios. Para as análises de morbimortalidade, foram excluídas, além dos casos acima, as gestações múltiplas. A lista de malformações e doenças congênitas excluídas encontra-se no Anexo 1. Abaixo, um fluxograma que resume a sequência da análise em relação ao tamanho populacional:



### ***3.4. Coleta de dados***

Os dados utilizados foram obtidos da Ficha de História Neonatal (Anexo 2), armazenada no arquivo eletrônico da área de Neonatologia do CAISM/UNICAMP. As fichas são preenchidas por alunos, residentes, estagiários e docentes da Neonatologia, durante a internação para o parto e no período neonatal, enquanto o recém-nascido estiver no hospital. Posteriormente são digitadas no arquivo eletrônico.

### ***3.5. Definições das variáveis e conceitos***

- Gestação múltipla: gestação com dois ou mais fetos. Classificada como presente ou ausente;
- Malformação congênita fetal: anomalia do recém-nascido gerada no período antenatal, detectada durante a gestação ou no período neonatal. Classificada como presente ou ausente;
- Idade gestacional em semanas completas: número de semanas calculadas de idade gestacional, determinada pelo método somático de Capurro<sup>59</sup>.
- Rotura prematura de membranas pré-termo: ocorrência de rotura espontânea das membranas ovulares antes do início do trabalho de parto, antes de 37 semanas completas de gestação<sup>60</sup>. Foi classificada em presente ou ausente;
- Trabalho de parto espontâneo: ocorrência de contrações de início espontâneo, levando ao parto;
- Interrupção da gestação: realização do parto por decisão médica, por meio de indução do parto ou cesárea. Classificado como presente ou ausente;
- Data do parto: dia, mês e ano em que ocorreu o parto;
- Prematuridade tardia: recém-nascidos com idade gestacional de 34 semanas até 36 semanas e seis dias<sup>7</sup>;
- Termo precoce: recém-nascido entre 37 e 38 semanas e seis dias de gestação;
- Termo tardio: recém-nascido entre 39 e 42 semanas e seis dias de gestação;

- Morte neonatal: morte do recém-nascido ocorrida até 28 dias de vida. Classificada como presente ou ausente;
- Índice de Apgar<sup>61</sup>: escore utilizado no período neonatal imediato, variando de 0 a 10, avaliado no primeiro e quinto minutos de vida;
- Pneumonia: infecção dos alvéolos, vias aéreas distais e/ou interstício do pulmão<sup>62</sup>. Classificada como presente ou ausente;
- Displasia broncopulmonar: doença crônica pulmonar associada a ventilação mecânica prolongada no período neonatal<sup>48</sup>. Classificada como presente ou ausente;
- Atelectasia: disfunção pulmonar causada por colapso dos alvéolos<sup>63</sup>. Classificada como presente ou ausente;
- Pneumotórax: presença de ar no espaço pleural<sup>64</sup>. Classificada como presente ou ausente;
- Laringite pós-intubação: lesão da via aérea consequente a intubação, traqueal, que costuma se apresentar como estridor inspiratório, podendo evoluir para obstrução<sup>65</sup>. Classificada como presente ou ausente;
- Síndrome de aspiração meconial: pneumonite química com inflamação dos tecidos pulmonares, obstrução mecânica das vias aéreas e hipóxia, resultante da aspiração periparto de líquido amniótico contaminado com mecônio<sup>48</sup>. Classificada como presente ou ausente;
- Hipertensão pulmonar persistente: quadro de alta resistência vascular pulmonar, *shunt* direita-esquerda e hipoxemia profunda detectado no período neonatal<sup>48</sup>. Classificada como presente ou ausente;
- Hipotermia: temperatura corporal abaixo de 36 graus Celsius no período neonatal<sup>66</sup>. Classificada como presente ou ausente;
- Icterícia: nível sérico de bilirrubinas maior que 18 mg/dl, detectado no período neonatal<sup>67</sup>. Classificada como presente ou ausente;
- Hipoglicemia: detecção de concentração de glicose abaixo de 40mg/dl no plasma nas primeiras 72 horas de vida<sup>68</sup>. Classificada como presente ou ausente;

- Hipocalcemia: concentração de cálcio total no soro menor que 8mg/dl durante o período neonatal<sup>48</sup>. Classificada como presente ou ausente;
- Hemorragia do sistema nervoso central: hemorragia no interior ou ao redor do cérebro<sup>69</sup>. Classificada como presente ou ausente;
- Convulsão: ocorrência de convulsões tônico-clônicas, em qualquer número, no período neonatal. Classificada como presente ou ausente;
- Idade materna: número de anos completos referidos pela mãe na data do parto;
- Estado civil materno: condição de convivência da mãe durante a gestação. Classificada como com ou sem parceiro;
- Hábito de fumar: hábito materno de fumar na gestação, independentemente do número de cigarros. Classificada como presente ou ausente;
- Hipertensão arterial materna: presença de estado hipertensivo durante a gestação, incluindo hipertensão arterial crônica (existente previamente à gravidez), pré-eclâmpsia (hipertensão induzida pela gravidez, acompanhada de proteinúria de 300mg ou mais em 24 horas) ou pré-eclâmpsia superajuntada à hipertensão crônica<sup>70</sup>. Classificada como presente ou ausente;
- Diabetes materno: estado hiperglicêmico durante a gravidez, incluindo diabetes gestacional e o diabetes previamente existente. Classificada como presente ou ausente;
- Infecção urinária: quadro de infecção do trato urinário baixo ou alto, diagnosticado em qualquer fase da gravidez. Classificada como presente ou ausente;
- Outras morbidades maternas: outras doenças maternas documentadas na ficha neonatal, excluindo hipertensão arterial, diabetes, infecção urinária e as complicações obstétricas. Classificada como presente ou ausente;
- Primiparidade: primeiro parto da vida da mulher. Define-se parto como o nascimento de criança viva ou morta com 500 ou mais gramas de peso. Classificada como presente ou ausente;

- Grande paridade: situação na qual a mulher já teve cinco ou mais partos anteriores, sem contar o parto em estudo. Classificada como presente ou ausente;
- Realização de pré natal: realização pela mãe de algum seguimento pré-natal nesta gestação, independentemente do número de consultas. Classificada como presente ou ausente;
- Tipo de parto: via pela qual ocorreu efetivamente o parto: abdominal (cesárea) ou vaginal (normal ou fórcepe);
- Cesárea anteparto: cesárea realizada antes do início do trabalho de parto espontâneo. Classificada como presente ou ausente;
- Indução do parto: método utilizado para desencadear artificialmente a atividade uterina, na tentativa de levar ao parto vaginal<sup>71</sup>. Classificada como presente ou ausente;
- Crescimento fetal restrito: peso fetal abaixo do percentil 10 para a idade gestacional, determinada pelo método de Capurro<sup>59</sup>. Foi utilizada a curva de Alexander<sup>72</sup> para esta classificação (presente ou ausente).
- Sexo do recém-nascido: sexo fenotípico do neonato. Classificada como feminino e masculino;
- Tempo de permanência hospitalar: número de dias entre o parto e a alta do recém-nascido.

### ***3.6. Classificação das variáveis***

#### ***Variáveis independentes***

- idade gestacional em semanas completas;
- uso de corticosteróide antenatal: sim ou não;
- data do parto.

### ***Variáveis dependentes***

- morte neonatal;
- doença da membrana hialina;
- taquipneia transitória;
- pneumonia;
- broncodisplasia;
- hipertensão pulmonar;
- atelectasia;
- pneumotórax;
- laringite pós-intubação
- síndrome de aspiração de mecônio;
- sepse;
- icterícia;
- hipoglicemia;
- hipocalcemia;
- hipotermia;
- hemorragia do sistema nervoso central;
- convulsão;
- índice de Apgar menor que sete no primeiro minuto;
- índice de Apgar menor que sete no quinto minuto;
- tempo de permanência hospitalar.

### ***Variáveis de controle***

- idade materna;
- estado civil;
- hábito de fumar;
- infecção urinária materna;
- hipertensão arterial materna;
- diabetes materno;

- outras doenças maternas;
- realização de pré-natal;
- primiparidade;
- grande paridade;
- cesárea anteparto;
- indução do parto;
- crescimento fetal restrito;
- sexo do recém-nascido.

### ***3.7. Elaboração do banco de dados***

Foi solicitado ao Setor de Estatística do CAISM/UNICAMP a extração dos dados do arquivo eletrônico da Divisão de Neonatologia, para a formação do banco de dados utilizado no estudo, após autorização expedida pela direção da disciplina de Neonatologia. Foi feita uma lista de variáveis de interesse para análise, que constitui o Anexo 3. Para a constituição do banco de dados foi utilizado o *software Stata* versão 10.

### ***3.8. Processamento e análise dos dados***

As frequências de todas as variáveis foram avaliadas, separando em gestação pré-termo e a termo, para verificar possíveis inconsistências. Observou-se que as variáveis doença da membrana hialina, taquipneia transitória, sepse e hipoglicemia, apresentavam inconsistências importantes de frequência, resultantes provavelmente de múltiplas formas de registrar essas condições neonatais, sem uma codificação padronizada específica. Por isso, tiveram que ser excluídas das análises do estudo.

As variáveis categóricas foram divididas segundo a classificação adotada. Nas variáveis contínuas foram utilizadas as médias e para a variável "dias de permanência no hospital", foram comparadas as medianas. Para medida de associação foi utilizado o teste de qui-quadrado e o teste exato de Fisher, quando indicado. Para dias de permanência no

hospital, foi utilizado o teste de Wilcoxon. Para medida de efeito, foi utilizado o *Odds Ratio*. Foi assumido o valor de  $p$  menor que 0,05 para a significância estatística. Para a análise multivariada, foi utilizada a regressão logística múltipla.

Foram realizadas as seguintes análises:

- a) Frequência de prematuros em relação ao total de partos;
- b) Frequência de prematuros tardios em relação ao total de prematuros;
- c) Frequência de gestações múltiplas nos prematuros tardios vs frequência no termo;
- d) Frequência de prematuros tardios resultantes de parto prematuro espontâneo e resultantes de interrupção da gestação por indicação médica;
- e) Verificação da existência ou não de tendência temporal significativa para a frequência de prematuros tardios;
- f) Verificação da existência ou não de tendência temporal significativa para interrupções médicas nos prematuros tardios;
- g) Frequência de morte neonatal no prematuro tardio vs frequência no termo;
- h) Frequência de morte neonatal nos recém-nascidos de termo precoce vs frequência no termo tardio;
- i) Frequência de hipertensão pulmonar no prematuro tardio vs frequência no termo;
- j) Frequência de síndrome de aspiração de mecônio no prematuro tardio vs frequência no termo;
- k) Frequência de pneumonia no prematuro tardio vs frequência no termo;
- l) Frequência de displasia broncopulmonar no prematuro tardio vs frequência no termo;
- m) Frequência de pneumotórax no prematuro tardio vs frequência no termo;
- n) Frequência de atelectasia no prematuro tardio vs frequência no termo;
- o) Frequência de laringite pós-intubação no prematuro tardio vs frequência no termo;
- p) Frequência de icterícia no prematuro tardio vs frequência no termo;
- q) Frequência de hipocalcemia no prematuro tardio vs frequência no termo;
- r) Frequência de hipotermia no prematuro tardio vs frequência no termo;
- s) Frequência de hemorragia do sistema nervoso central no prematuro tardio vs frequência no termo;
- t) Frequência de recém-nascidos que tiveram convulsões no período neonatal, vs frequência no termo;

- u) Frequência de índice de Apgar menor que sete no primeiro minuto nos prematuros tardios vs frequência no termo;
- v) Frequência de índice de Apgar menor que sete no quinto minuto nos prematuros tardios vs frequência no termo;
- w) Cálculo da frequência de óbito neonatal em cada idade gestacional a partir de 34 semanas;
- x) Comparação entre a frequência de óbitos em cada idade gestacional a partir de 34 semanas;
- y) Comparação entre a mediana de dias de internação para os prematuros tardios vs a mediana de dias de internação para os recém-nascidos de termo.

As análises a partir do item “e” foram feitas após exclusão das gestações múltiplas.

A seguir, para as análises de morte neonatal, foi feita a verificação de quais variáveis de controle estão associadas a este desfecho, realizando-se, posteriormente a análise multivariada com as variáveis de controle associadas ( $p < 0,1$ ) às mortes e às complicações estudadas.

### ***3.9 Aspectos éticos***

O estudo foi retrospectivo, utilizando um arquivo eletrônico, mediante prévia autorização. Não houve contato com pacientes. Existe compromisso de sigilo quanto à identificação dos pacientes. Levando em conta estes aspectos, foi solicitada e aceita a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Informado. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp (Parecer nº 1263/2011, Anexo 4).

## 4. RESULTADOS

---

### *4.1 ARTIGO 1*

**Titulo: Prematuridade tardia: revisão da literatura**

Autores:

1. Luís Carlos Machado Júnior – Pós-graduando do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).
2. Renato Passini Júnior – Professor Associado do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.
3. Izilda Rodrigues Machado Rosa – Chefe da Divisão de Neonatologia e Professora Doutora do Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

**Enviado para publicação na revista “Cadernos de Saúde Pública” (Anexo 5)**

## **RESUMO**

O objetivo deste estudo foi revisar a literatura sobre associação da prematuridade tardia (nascimentos de 34 a 36 semanas e seis dias) com mortes e complicações neonatais, comparando com o nascimento a termo. Feitas buscas nas bases MEDLINE, LILACS e Biblioteca Cochrane, sem limite de tempo, e nas referências bibliográficas dos artigos encontrados. Muitos estudos mostram aumento na taxa de prematuridade tardia nos últimos anos, correspondendo à maioria dos nascimentos prematuros. Estudos envolvendo análises de milhões de nascimentos, comprovam a forte associação entre prematuridade tardia e mortalidade neonatal. Também se observou a associação com maior mortalidade infantil e no adulto jovem. Muitos estudos encontraram associação com várias complicações neonatais e com sequelas de longo prazo, tais como: dificuldades na amamentação, asma na infância, pior desempenho escolar, esquizofrenia e diabetes no adulto jovem. Alguns autores propõem estratégias para reduzir a incidência desses nascimentos ou para melhorar os resultados neonatais: utilização de corticosteróides antenatais; mudança em rotinas de interrupção de gestações de alto risco; mudanças nos cuidados neonatais. São necessários novos estudos avaliando estas estratégias.

**Palavras-chave:** Trabalho de Parto Prematuro; Mortalidade Neonatal; Mortalidade Neonatal Precoce; Mortalidade Infantil; Gravidez de Alto Risco.

## **ABSTRACT**

The aim of this study was to review the literature on the association between late preterm births (34 to 36 weeks and six days of gestation) and neonatal deaths/ complications, compared to term births. We searched the databases of MEDLINE, LILACS, Cochrane Library and reference lists of articles found, with no limit of time. Many studies showed a recent increase in late preterm births. In all series, late preterm births comprised the majority of preterm births. Studies including millions of births showed a strong association between late preterm birth and neonatal mortality. A higher mortality in childhood and young adults was also observed. Many studies found an association with several neonatal complications, and also with long-term disturbances: breastfeeding problems, asthma in childhood, poor school performance, schizophrenia and young adult diabetes. Some authors propose strategies to reduce late preterm birth, or to improve neonatal outcome: use of

antenatal corticosteroids, change in some guidelines for early delivery in high-risk pregnancies, changes in neonatal care for this group of neonates. Further studies on these strategies are needed.

**Keywords:** Preterm Labor; Early Neonatal Mortality; Neonatal Mortality; Infant Mortality; High-Risk Pregnancy.

## **Introdução**

A prematuridade, definida como o nascimento com menos de 37 semanas completas, continua sendo a maior causa de mortes e complicações no período neonatal e uma causa importante destes desfechos na infância. As investigações clínicas têm focado tradicionalmente, porém, os prematuros com idade gestacional de 32 semanas ou menos, que são, é claro, os que apresentam maior risco. Apenas recentemente estão sendo avaliados com maior atenção os partos acima de 33 ou 34 semanas. Na prática, os recém-nascidos de 34 a 36 semanas e seis dias tendem a ser considerados, tanto por obstetras como por neonatologistas, como de risco muito semelhantes aos de termo. Esta atitude se reflete na rotina do obstetra, como, por exemplo, na maior liberalidade para interromper a gestação quando há intercorrências maternas e/ou fetais a partir de 34 semanas<sup>1</sup>. Isto também se nota na rotina do neonatologista, pela tendência em deixar estes recém-nascidos em enfermarias de baixo risco ou alojamento conjunto<sup>2</sup> e a dar alta precoce<sup>3</sup>. Estas práticas se devem, pelo menos em parte, aos resultados de estudos como os de Goldenberg et al.<sup>4</sup> e de De Palma et al.<sup>5</sup>. Estes autores avaliaram o ganho obtido por cada semana adicional de idade gestacional entre 22 e 37 semanas no aumento da sobrevida e diminuição do risco de complicações e/ou sequelas. Constataram que o benefício se torna menos importante e difícil de ser detectado a partir de 33/34 semanas. Entretanto, tais autores não fizeram comparações destes resultados com os de recém-nascidos a termo.

Estudos mais recentes têm mostrado, porém, que apesar de terem riscos menores que os prematuros com menor idade gestacional, os prematuros entre 34 e 36 semanas têm risco de morte e complicações muito maiores que os recém-nascidos a termo. Além disto, como o número de partos nesta faixa de idade gestacional é maior que nas idades inferiores, o

número absoluto de mortes e complicações também pode ser maior. A preocupação com estes achados levou o *National Institute of Child Health and Human Development*, nos Estados Unidos (EUA), a organizar um grupo de trabalho para estudar esses resultados<sup>6</sup>. Neste encontro se convencionou denominar prematuro tardio (*late preterm*) aos recém-nascidos de 34 a 36 semanas e seis dias.

Esta revisão pretende avaliar os vários aspectos relacionados com o ocorrência e as consequências na morbimortalidade de recém-nascidos prematuros tardios (RNPT), comparativamente a recém-nascidos a termo, avaliando medidas para reduzir sua incidência e resultados indesejados.

## **Objetivos**

Realizar revisão abrangente da literatura sobre a prematuridade tardia em seus vários aspectos.

## **Métodos**

Foram realizadas pesquisas até dezembro de 2012 nos seguintes bancos de dados, utilizando as palavras-chave abaixo:

MEDLINE – *late preterm mortality, late preterm morbidity, late prematurity mortality, late prematurity morbidity, late preterm* (sempre com a conjunção “and”).

LILACS – prematuridade tardia mortalidade, prematuridade tardia morbidade, prematuro tardio mortalidade, prematuro tardio morbidade, prematuro tardio, prematuridade tardia, além das mesmas chamadas em inglês usadas no MEDLINE (sempre com a conjunção “and”).

Biblioteca Cochrane: *late and preterm*.

Também foram pesquisadas as referências dos artigos encontrados.

Para a escolha dos estudos a serem discutidos no texto abaixo, deu-se preferência para pesquisas com as seguintes características:

- a) estudos de meta-análise;
- b) estudos com exclusão de malformados e com ajustes para variáveis confundidoras;

- c) estudos com casuísticas maiores;
- d) estudos que abordaram aspectos específicos do assunto, não avaliados por outros, inclusive artigos de revisão com esta característica;
- e) estudos sobre o tema realizados no Brasil;

Foram excluídos estudos de séries de casos, ou seja, estudos não analíticos, e também estudos em línguas que não o Português, Inglês ou Espanhol.

## **Resultados**

Foram encontrados 307 artigos abordando o tema, sendo 213 originais (206 na MEDLINE e sete na LILACS) e 94 artigos de revisão, cartas ou editoriais (todos na MEDLINE). São apresentados, a seguir, os resultados de 65 estudos selecionados, agrupados em tópicos.

a) **Aspectos gerais:** não foram encontrados artigos sobre o tema antes do ano 2000 e a grande maioria destes foi publicada de 2006 em diante.

Foram encontrados poucos estudos brasileiros. Almeida et al.<sup>7</sup> avaliaram a reanimação neonatal em várias regiões do Brasil, verificando a necessidade de medidas de ressuscitação em 43,5% dos RNPT. Ortigosa et al.<sup>8</sup> compararam um grupo de RNPT com crescimento restrito, que nasceram por cesáreas programadas, indicadas por doenças maternas e/ou fetais, com outro grupo de RNPT com crescimento normal, sem fatores de risco e resultantes de parto espontâneo. Encontraram maior proporção de complicações no grupo com crescimento restrito, com as seguintes médias: fototerapia (5,78 versus 3,19 dias,  $p=0,005$ ); internação em unidade de cuidado intensivo neonatal (UCIN) (5,92 versus 1,28 dias;  $p<0,0001$ ); dias de internação (16,36 versus 4,58;  $p=0,0001$ ); hipoglicemia (24% versus 6%,  $p=0,047$ ); hemorragia intraventricular (12% versus 0,  $p=0,037$ ). Araújo et al.<sup>9</sup> encontraram maior mortalidade e maior frequência de várias complicações nos RNPT comparados aos de termo (Tabela 1). Barros et al.<sup>10</sup> encontraram maior frequência de resultados anormais em um exame neurocomportamental realizado nas primeiras 24/72 horas de vida. Santos et al.<sup>29</sup>, a partir de uma coorte de crianças nascidas em Pelotas (RS) em 2004, conduziram dois estudos, o primeiro mostrando maior morbidade e mortalidade neonatal e maior mortalidade infantil nos RNPT e o segundo mostrando deficiência de

crescimento na primeira infância. Porto et al.<sup>71</sup> realizaram ensaio clínico para avaliar o efeito do uso de corticoesteróides antenatais nos RNPT. Kao et al.<sup>11</sup> estudaram aspectos do comportamento espontâneo de RNPT em relação à aptidão para as mamadas, verificando significativamente menor aptidão em relação ao nascido a termo.

Dentre os estudos realizados em outros países, destacamos alguns. Teune et al.<sup>12</sup> realizaram a única meta-análise encontrada nesta revisão, englobando mais de 29 milhões de partos. Seus resultados serão apresentados nas seções subseqüentes. Suzuki et al.<sup>13</sup> não encontraram diferenças significativas na evolução neonatal em RNPT resultantes de gestações gemelares dicoriônicas comparados com recém-nascidos de gestações únicas. Refuerzo et al.<sup>14</sup> estudaram complicações neonatais apenas em gestações múltiplas, comparando RNPT com aqueles a termo. Estudaram um desfecho composto por um ou mais dos seguintes eventos: morte neonatal, membrana hialina, sepse, enterocolite necrosante, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, pneumonia e retinopatia. Encontraram risco relativo (RR) de 24,9 (IC 95% 4,8–732,2) para os RNPT.

Um conceito tradicional em Obstetrícia é o de que, uma vez constatada a maturidade pulmonar através de testes realizados no líquido amniótico, é remota a possibilidade de problemas importantes no recém-nascido. Alguns estudos recentes têm, porém, relativizado este conceito. Kamath et al.<sup>15</sup> mostraram maior frequência de suplementação de oxigênio com *odds ratio* (OR) de 19,14 (IC95% 1,62–226), fototerapia (OR 6,67; IC95% 1,52–29) e hipoglicemia (OR 3,95; IC95% 1,76–8,85), em RNPT com testes de maturidade confirmatórios, em comparação com os de termo. A análise conjunta destas três complicações mostrou aumento significativo do risco (OR 3,66; IC95% 1,48–9,090. Os autores avaliaram três diferentes testes: lecitina/esfingomielina, fosfatidilglicerol e contagem de corpos lamelares. Os resultados acima foram encontrados tomando como critério de maturidade a positividade concomitante nos três testes. Bates et al.<sup>16</sup> compararam 459 recém-nascidos entre 36 e 39 semanas, todos com testes positivos para maturidade pulmonar (relação lecitina/esfingomielina maior ou igual a dois e maior ou igual a 3,5 para diabéticas), com 13.339 recém-nascidos com 39 ou 40 semanas, cujas mães não foram submetidas a estes testes. Estudaram um desfecho composto por: morte, morbidade respiratória, hipoglicemia, icterícia que necessitou tratamento, convulsões,

enterocolite necrosante, encefalopatia hipóxico-isquêmica, leucomalácia periventricular e sepse. Encontraram OR ajustado de 1,7 (IC95% 1,1–3,5) para as gestações com menos de 39 semanas. Para membrana hialina, encontraram OR 7,6 (IC95% 2,2–26,6). Tennant et al.<sup>17</sup> avaliaram a frequência de membrana hialina e taquipneia transitória nas gestações de 34 a 39 semanas com a utilização de uma sequência de testes de maturidade pulmonar. Na sua instituição, na ocorrência de um resultado negativo ou inconclusivo (relação surfactante/albumina), realiza-se um segundo teste, que pode ser fosfatidilglicerol ou relação lecitina/esfingomielina. Encontraram complicações respiratórias em 38,9% nos casos em que a maturidade foi confirmada pela relação lecitina/esfingomielina como segundo teste. Estes estudos mostram, primeiro, que a confirmação laboratorial de maturidade pulmonar não garante a ausência de problemas respiratórios. Segundo, que a imaturidade de outros sistemas também pode causar complicações neonatais importantes.

Lisinkova et al.<sup>18</sup> realizaram um grande estudo ecológico incluindo os dados nacionais referentes ao ano de 2004 dos Estados Unidos, Canadá e 26 países europeus. Mostraram que nos países nos quais a taxa de RNPT foi maior, diminuiu a taxa de natimortos e de neomortos. Encontraram que para um aumento de 1% na taxa de partos entre 32 e 37 semanas, existe diminuição dos óbitos intrauterinos acima de 32 semanas, medido por um OR ajustado de 0,94 (IC95% 0,92–0,96). O mesmo aumento se associa a diminuição das mortes neonatais acima de 32 semanas (OR ajustado 0,88; IC95% 0,85–0,91), dos óbitos intrauterinos com 37 ou mais semanas (OR ajustado 0,88; IC95% 0,85–0,91) e das mortes neonatais com 37 ou mais semanas (OR ajustado 0,82; IC95% 0,78–0,86). O argumento dos autores é que os partos resultantes de interrupção médica nesta faixa (32 a 37 semanas) são, em geral, benéficos, pois geralmente foram feitas naqueles fetos ou neonatos que iriam morrer. Portanto, apesar do grande número de estudos mostrando os maiores riscos da prematuridade tardia em relação à gravidez de termo, eles argumentam que as crianças nascidas de interrupções nesta fase de prematuridade não poderiam ser comparadas às de termo, pois estariam, tanto na vida intrauterina como na neonatal, sob um risco maior, sendo a intervenção protetora. Haveria então o chamado viés de indicação e o estudo ecológico seria uma alternativa para superar este viés<sup>19</sup>.

b) **Frequência e tendência temporal:** a frequência de RNPT em relação ao total dos partos é dependente do tipo de instituição onde o estudo é feito, sendo maior nos centros de atenção terciária. Furzán e Sánchez<sup>20</sup>, McIntire et al.<sup>21</sup> e Guasch et al.<sup>22</sup> encontraram que, da população de recém-nascidos prematuros, 63,2%, 76% e 79% eram RNPT, respectivamente. Carter et al.<sup>23</sup> verificaram uma prevalência de 9% de prematuridade para os EUA como um todo, de 2000 a 2006, sendo que os partos entre 34 e 37 dias corresponderam à grande maioria dos prematuros.

Vários relatos indicam um aumento na ocorrência de RNPT ao longo do tempo. Davidoff et al.<sup>24</sup> mostraram uma mudança na média da idade gestacional de nascimento, passando de 40 semanas em 1992 para 39 em 2002, entre todos os partos espontâneos dos EUA, sendo que isto foi atribuído ao aumento dos RNPT. Yoder et al.<sup>25</sup> encontraram aumento de 37% na proporção de RNPT em um centro terciário nos EUA, de 1990 a 1998. Uma parte deste aumento deveu-se ao aumento das gestações múltiplas resultantes de fertilização “in vitro”, mas, provavelmente, grande parte deste aumento se foi provocado por um aumento das interrupções médicas da gestação.

Não existem dados sobre a frequência de RNPT no Brasil, sendo que existe dificuldade até para se conhecer com maior precisão a frequência de prematuros como um todo, devido à baixa confiabilidade dos dados sobre idade gestacional<sup>26</sup>. Revisão recente mostrou taxas para prematuridade em geral de até 15% para o Sul e Sudeste (1978-2004) e de até 10,2% para o Nordeste (1984-1998), mas não conseguiu dados das regiões Norte e Centro-Oeste<sup>27</sup>.

c) **Condições causais e associadas:** as causas dos partos espontâneos nos RNPT provavelmente não diferem muito das causas nas idades gestacionais mais baixas, inclusive no aspecto de que, em grande parte dos casos, estas não são conhecidas. Hiltunen et al.<sup>28</sup> mostraram que o estado de portadora do Fator V de Leiden por parte da mãe aumentaria o risco de prematuridade tardia, mas não o de prematuridade precoce. Porém, esta condição seria associada a uma parcela pequena desses nascimentos. Santos et al.<sup>29</sup>, no Brasil, encontraram associação de prematuridade tardia com idade materna menor que 20 anos, com razão de prevalência (RP) de 1,3 (IC95% 1,1–1,6) e, também, com ausência de cuidado pré natal (RP 2,4; IC95% 1,4–4,2).

Um aspecto importante é conhecer a proporção de RNPT resultantes de interrupção médica da gestação e também quais as indicações específicas destas interrupções. Laughon et al.<sup>30</sup> relataram 29,8% de casos resultantes de partos espontâneos, 32,3% de rotura prematura de membranas ovulares (RPMO), 31,8% de interrupções médicas e 6,1% de causas não documentadas. Gyamfi-Bannerman et al.<sup>31</sup> encontraram 32,3% decorrentes de interrupção médica, sendo que deste grupo, em 56,7% dos casos as interrupções foram baseadas em condutas não baseadas em evidências científicas e destes, 80,3% tinham plano de saúde privado, versus 59% do grupo com interrupções fundamentadas ( $p < 0,001$ ). Reddy et al.<sup>32</sup> relataram 49% de partos espontâneos (excluindo-se RPMO) e 23,2% de interrupções “sem indicações registradas”. Holland et al.<sup>33</sup> encontraram 36% de partos espontâneos (também sem RPMO) e 17% de interrupções que eles avaliaram como “potencialmente evitáveis”, incluindo neste último grupo 8,2% de interrupções “eletivas”, que para os autores significaria interrupção “sem indicação médica”. Nestes dois últimos estudos, as interrupções “eletivas” ou “potencialmente evitáveis” estiveram associadas ao atendimento médico privado. No Brasil, na maioria dos hospitais públicos, não existe a interrupção por solicitação da paciente ou por conveniência do médico, ou, ao menos, não estão previstas estas situações. É bem conhecida no Brasil, porém, a grande frequência de interrupções de gestações no setor privado, quase sempre por cesárea<sup>34</sup>. É necessário avaliar em que idades gestacionais estão ocorrendo, pois podem provocar aumento da frequência de RNPT.

d) **Morbidade neonatal:** a seguir são apresentados estudos que abordam complicações nos RNPT, em comparação com nascidos a termo. Todos, sem exceção, encontraram maior morbidade neste grupo em um ou mais aspectos, com significância estatística. Na maior parte destes estudos foi feito controle para variáveis confundidoras. Em muitos deles foram excluídas gestações múltiplas, de alto risco e malformações. A Tabela 1 resume os achados de alguns estudos e aponta os aspectos mais importantes da amostra utilizada neles utilizada.

As principais condições de morbidade estudadas foram:

- i. Morbidade respiratória: o *Consortium on Safe Labor*<sup>35</sup>, nos EUA, avaliando 233.844 nascimentos, com 19.334 RNPT, encontrou risco elevado para doença da membrana hialina com 34 semanas, em comparação com 39 a 40 semanas (OR 40,1; IC95% 32,0–50,3). Verificaram diferenças significativas e progressivamente menores desta doença nas idades gestacionais entre 35 a 37 semanas, comparativamente às 34 semanas. Observaram padrão semelhante para 34 semanas em relação a taquipneia transitória (OR 14,7; IC95% 11,7–18,8) e pneumonia (OR 7,6; IC95% 5,2–11,2). Hernández-Díaz et al.<sup>36</sup>, em estudo sobre hipertensão pulmonar persistente, encontraram maior risco para esta complicação em partos de 34 a 37 semanas comparados com 38 a 40 semanas (OR 3,7; IC95% 2,3–6,0). Teune et al.<sup>12</sup> mostraram maior risco para membrana hialina (RR 17,3; IC95% 9,8–30,6), apneia (RR 15,7; IC95% 11,8–20,9) e pneumotórax (RR 3,4; IC95% 1,8–6,4) nos RNPT comparados ao termo.
- ii. Sepse: Melamed et al.<sup>37</sup> encontraram 0,4% de sepse em RNPT comparados a 0,04% no termo ( $p < 0,001$ ). Teune et al.<sup>12</sup> relatam RR 5,6 (IC95% 1,3–24,2) para sepse comprovada por cultura.
- iii. Distúrbios metabólicos: Dani et al.<sup>38</sup> relataram maior frequência de hipoglicemia (RR 12,4; IC95% 10,1–15,4), hipocalcemia (RR 13,2; IC95% 4,76–36,5), hiperbilirrubinemia (RR 2,97; IC95% 2,18–4,02), problemas alimentares (RR 2,70; IC95% 1,17–6,22). Teune et al.<sup>12</sup> encontraram maior risco para hipoglicemia (RR 7,4; IC95% 3,0–18,1), dificuldades alimentares (RR 6,5; IC95% 2,5–16,9), icterícia necessitando fototerapia (RR 5,0; IC95% 1,7–14,6) e hipotermia (RR 10,8; IC95% 4,6–25,0). Bhutani et al.<sup>39</sup>, estudando crianças com *kernicterus*, encontraram 82,7% de sequelas graves nos RNPT, versus 70,8% no termo ( $p < 0,001$ ).

- iv. Hemorragia intracraniana: Melamed et al.<sup>37</sup> encontraram 0,2% de hemorragia periventricular em RNPT versus 0,02% no termo ( $p < 0,01$ ). Teune et al.<sup>12</sup> encontraram RR 4,9 (IC95% 2,1–11,7) para hemorragia intraventricular graus I a IV.
- v. Enterocolite necrosante: Teune et al.<sup>12</sup> relataram risco aumentado para esta complicação (OR 7,5; IC95% 3,3–17,3).
- vi. Susceptibilidade à infecção pelo vírus sincicial respiratório (VSR): Boyce et al.<sup>40</sup> observaram taxa de hospitalização por infecção pelo VSR no primeiro ano de vida (por 1000 crianças), de 66 para nascidos entre 29 e 32 semanas, 57 entre 33 e 37 semanas e 30 no termo. Horn et al.<sup>41</sup> estudaram a evolução durante a internação por infecção pelo VSR no primeiro ano de vida, em função da idade gestacional no nascimento. Encontraram uma frequência maior de intubação orotraqueal ( $p = 0,002$ ) e maior duração da internação ( $p < 0,0001$ ) em crianças nascidas entre 33 e 35 semanas, versus 36 ou mais.
- vii. Admissão em unidade de cuidado intensivo neonatal (UCIN) e tempo de hospitalização: Dani et al.<sup>38</sup> mostraram maior risco para admissão em UCIN (RR 19,8; IC95% 8,72–44,8) e para prolongamento da hospitalização (RR 3,5; IC95% 95% 2,8–4,4). Melamed et al.<sup>37</sup> encontraram 19,7% de admissão em UCIN versus 2,8% no termo ( $p < 0,001$ ), e 18,7 versus 1,9% para prolongamento da hospitalização ( $p < 0,001$ ).
- viii. Estudos no Brasil: Santos et al.<sup>29</sup> encontraram maior frequência de índice de Apgar menor que sete no quinto minuto, RR 2,6 (IC95% 1,4–4,9); e morbidade neonatal em geral, RR 2,8 (IC95% 2,3–3,5). Araújo et al.<sup>9</sup> encontraram diferenças significativas para várias complicações neonatais. Seus resultados são resumidos na Tabela 1.

e) **Mortalidade:** todos os estudos mostraram maior mortalidade, tanto neonatal como infantil, nos RNPT comparados aos recém-nascidos a termo. Encontraram maior mortalidade neonatal: Guasch et. al.<sup>22</sup> (OR 4,71; IC95% 2,3–9,5), Teune et al.<sup>12</sup> (RR 5,9; IC95% 5,0–6,0), sendo que estes autores também encontraram maior mortalidade no primeiro ano de vida (RR 3,7; IC95% 2,9–4,6). Kramer et al.<sup>42</sup>, estudando todos os partos ocorridos nos EUA em 1995 e todos os ocorridos no Canadá (exceto na província de Ontario) entre 1992 e 1994, encontraram maior mortalidade no primeiro ano de vida nos RNPT comparados aos nascidos entre 37 e 41 semanas (EUA: RR 2,9; IC95% 2,8–3) (Canadá: RR 4,8; IC95% 4,0–5,0). Este estudo mostrou que não apenas a mortalidade neonatal é maior, mas também a mortalidade entre 28 e 365 dias (pós-neonatal). Crump et. al.<sup>43</sup> mostraram que esta maior mortalidade se mantém nos primeiros cinco anos de vida, desaparece na segunda infância e adolescência e reaparece no adulto jovem (18 a 36 anos: RR ajustado de 1,31; IC95% 1,13–1,50). Santos et al.<sup>29</sup>, no Brasil, encontraram maior risco de mortalidade neonatal (RR 5,1; IC95% 1,7–14,7) e para mortalidade no primeiro ano de vida (RR 2,1; IC95% 1,0–4,6). Araújo et al.<sup>9</sup>, também no Brasil, encontraram maior risco para morte neonatal (OR 9,1; IC95% 2,4–33,1). Estes estudos são resumidos na Tabela 2, onde são também resumidos alguns aspectos do desenho de cada um deles. Pulver et al.<sup>44</sup> compararam mortalidade neonatal e infantil nos RNPT versus termo (39 a 42 semanas), levando em conta a relação peso/idade gestacional. Após exclusão das doenças congênitas, encontraram RR de 14,2 (IC95% 4,1–49,1) para morte neonatal nas meninas RNPT pequenas para a idade gestacional comparadas às de termo adequadas para a idade gestacional. As RNPT adequadas para a idade gestacional também tiveram risco elevado na mesma comparação (RR 4,1; IC95% 1,7–9,6). Encontraram resultados semelhantes para mortalidade infantil. Concluíram que os RNPT pequenos para a idade gestacional são um grupo de risco especialmente aumentado para morte neonatal e infantil. McIntire et al.<sup>21</sup> compararam a mortalidade neonatal de 34 até 42 semanas, tomando como referência a mortalidade em 39 semanas, que foi a mais baixa na população do seu estudo. Encontraram mortalidade decrescente e significativamente maior que a referência até 37 semanas completas. Estes autores incluíram apenas gestações de baixo risco, excluíram malformados e realizaram ajustes para variáveis confundidoras.

f) **Efeitos de longo prazo:** Raby et al.<sup>45</sup> estudaram uma coorte em Boston, EUA. Compararam crianças nascidas entre 36 e 38,5 semanas, com controles nascidos entre 38,6 e 40,5 semanas, que não tinham malformações, não foram admitidas em UCIN e não tiveram infecção respiratória no primeiro ano de vida. Aos seis anos, as nascidas entre 36 e 38,5 semanas tiveram maior risco de asma, comparadas às de 38,6 a 40,5 semanas (OR ajustado 5,6; IC95% 2,5–12,38). Woythaler et. al.<sup>46</sup> encontraram nos RNPT comparados ao termo, maior frequência de retardo de desenvolvimento mental aos dois anos (OR 1,52; IC95% 1,26–1,82) e de retardo de desenvolvimento psicomotor (OR 1,56; IC95% 1,30–1,89). No Brasil, Santos et. al.<sup>47</sup> mostraram maior frequência de crescimento inadequado com dois anos de vida (OR 2,30; IC95% 1,40–3,77). Peacock et. al.<sup>48</sup> estudaram o desempenho em testes regulares nas escolas de educação infantil, comparando nascidos entre 32 e 37 semanas com a termo. Encontrou menor frequência de aprovação nos prematuros (OR ajustado 0,74; IC95% 0,59–0,92). Em sua meta-análise, Teune et al.<sup>12</sup> encontraram maior risco para paralisia cerebral (RR 3,1; IC95% 2,3–4,2) e para retardo mental (RR 1,5; IC95% 1,2–1,9). Moster et al.<sup>49</sup> relataram maior risco de esquizofrenia (RR 1,4; IC95% 1,1–1,8) e encontraram menor proporção de jovens que completam a universidade (OR 0,87; IC95% 0,84–0,89). Teune et al.<sup>12</sup> encontraram menor chance de terminar o ensino médio (RR 0,96; IC95% 0,95–0,97). Crump et al.<sup>50</sup>, em estudo de base populacional com cerca de 650.000 neonatos na Suécia, encontraram associação entre prematuridade e diabetes nos adultos jovens (de 25 a 37 anos), inclusive nas idades gestacionais de 35 e 36 semanas. Para esta faixa, encontraram risco para diabetes de qualquer tipo (OR ajustado 1,18; IC95% 1,04–1,33) e para diabetes tipo I (OR 1,22; IC95% 1,05–1,42).

g) **Reinternações e custos:** Bird et al.<sup>51</sup> constataram maior gasto “per capita” pelo sistema de saúde para os RNPT no primeiro ano de vida. A diferença média (valores ajustados) foi de 108 dólares norte-americanos para atendimento ambulatorial (IC95% 58–158) e de 597 dólares para atendimento hospitalar (IC95% 528–666), para cada criança, comparados às de 37 a 42 semanas. McIntire et al.<sup>21</sup> encontraram gasto hospitalar médio de 6.094 dólares norte americanos para cada neonato de 34 semanas e de 2.019 para 36 semanas, versus 1.258 dólares para 39 semanas ( $p < 0,001$ ). Jain et al.<sup>52</sup> relataram que 17,7%

dos atendimentos em um departamento de emergência, nos primeiros 31 dias de vida, eram de RNPT, comparados com a média nacional de 8,8% nos EUA para partos nesta faixa de idade gestacional. Escobar et al.<sup>53</sup> encontraram aumento de risco para reinternação entre 15 e 182 dias em neonatos de 36 semanas comparados aos de 38 a 40 semanas (RR 1,67; IC95% 1,23–2,25). Murthy et al.<sup>54</sup>, em Illinois, EUA, observaram um aumento histórico na frequência de induções de parto entre 34 e 37 semanas: de 5,4 por mil em 1991, para 15,2 por mil em 2003 ( $p < 0,001$ ). Mostraram também um aumento das demandas legais por erro médico, que consideraram associado ao aumento das induções ( $p = 0,004$ ).

h) **Amamentação:** tem sido documentada maior frequência de dificuldades na amamentação nos RNPT, como, por exemplo, desmame precoce, crescimento insuficiente e desidratação, além de icterícia relacionada à lactação<sup>55</sup>.

i) **Estratégias para abordar o problema:** a relevância dos riscos aumentados dos RNPT, como visto acima, está fartamente documentada e têm sido feitos estudos para avaliar possíveis estratégias para abordar a questão. Podemos considerar:

- 1) Tentativa de tocólise: a maior parte dos serviços de Obstetrícia realiza tocólise até 33 semanas e seis dias de gestação<sup>56</sup>. Existe evidência de pequeno benefício nos resultados neonatais com a tocólise<sup>57</sup>. Atribui-se grande parte deste benefício ao fato de se conseguir tempo adicional de gestação para a ação dos corticoesteróides administrados à mãe, com objetivo de acelerar a maturidade pulmonar. Não está claro, porém, se estes benefícios se estendem até a faixa de idade dos RNPT. É possível que a conduta de não realizar tocólise após 34 semanas se deva em parte ao fato de usualmente não se utilizar corticoesteróides neste período. Novos estudos sobre tocólise neste grupo são necessários.
- 2) Rediscutir as rotinas de interrupção da gestação: a decisão de realizar o parto antes do trabalho de parto espontâneo, seja por indução ou por cesárea programada, é situação frequente em Obstetrícia. Para cada condição, procura-se avaliar o risco de a gestação continuar versus os riscos associados à indução e os associados à cesárea, quando a indução falha ou quando esta é contraindicada. Além disto, e

ainda mais importante, quando se decide pela interrupção antes do termo, avalia-se o risco materno e/ou fetal da continuidade da gestação versus o risco da prematuridade. Esta avaliação não é simples e é sujeita a erros, como toda avaliação de risco. O conhecimento de que os riscos do nascimento entre 34 e 37 semanas são maiores que os que se imaginava anteriormente poderia mudar a conduta tradicionalmente padronizada em algumas situações clínicas, tais como:

- Rotura prematura de membranas pré-termo (RPM-pt): é bastante comum nos serviços de Obstetrícia a conduta de interromper a gestação nos casos de RPM-pt a partir de 34 semanas, com ou sem avaliação de maturidade pulmonar<sup>58</sup>. Estudos recentes, porém, têm questionado esta prática. Uma revisão da Biblioteca Cochrane<sup>59</sup> teve como foco a conduta expectante versus interrupção em gestações com menos de 37 semanas. Não encontraram diferenças significativas, tanto nos resultados maternos como nos neonatais. Mateus et al.<sup>60</sup> observaram maior frequência de membrana hialina em gestantes com RPM-pt, que tiveram a gestação interrompida com 34 semanas, comparadas à interrupção com 35 semanas (RR 3,4; IC95% 1,5–7,7) e com 36 semanas (RR 8,6; IC95% 2,7–27,5). Também verificaram diferenças significativas nas mesmas comparações para admissão em UCIN e tempo de hospitalização. Todas as interrupções foram feitas eletivamente, isto é, na ausência de infecção ou outras intercorrências, além da RPM-pt. Não houve nenhum caso de choque séptico nesta série de 192 casos. Um ensaio clínico recente<sup>61</sup>, com 536 gestantes entre 34 e 37 semanas, comparou a interrupção por indução ou cesárea (por indicação obstétrica) 24 horas após a rotura, versus a conduta expectante, com vigilância para infecção, até 37 semanas. Não encontraram diferença significativa para sepse neonatal nos dois grupos. Verificaram, entretanto, maior incidência de hipoglicemia (RR 2,16; IC95% 1,36–3,43) e icterícia (RR 1,47; IC95% 1,13–1,90) no grupo de interrupção. Uma extensão deste estudo<sup>62</sup>, com 200 gestantes, mostrou resultados semelhantes, mesmo quando os dados foram analisados em conjunto com o estudo anterior. Existe atualmente outro ensaio clínico em andamento (PPROMT<sup>63</sup>), com cerca de 1.800 gestantes, com o mesmo objetivo. Os

autores do estudo PPROMEXIL<sup>61</sup> acreditam que, mesmo que este estudo em andamento ou uma meta-análise incluindo este e os demais ensaios clínicos mostre uma diferença significativa em relação à sepse neonatal, esta diferença não seria relevante clinicamente, pois a incidência desta complicação foi muito pequena (1,1% no grupo expectante versus 0,4% no grupo de interrupção, no estudo PPROMEXIL). Os autores atribuem esta baixa incidência ao uso contemporâneo mais frequente de antibióticos nesta situação. Atribuem, também, a este uso a diferença dos resultados dos estudos atuais comparados aos estudos mais antigos feitos com o mesmo objetivo.

- Crescimento fetal restrito e oligohidrânio: Galan<sup>64</sup> propõe para esta condição, caso não haja alteração nas avaliações de bem-estar fetal ou outras alterações materno-fetais que justifiquem a interrupção precoce, que esta se realize entre 37 e 38 semanas. Este autor propõe a mesma conduta nos casos de oligohidrânio isolado, sem RPM-pt e sem alteração do bem-estar fetal. Baschat<sup>65</sup> realizou extensa revisão sobre o crescimento fetal restrito. Enfatiza que hoje se identificam dois tipos de apresentação desta condição: uma de início precoce, detectável antes de 34 semanas, e outra que se inicia após esta idade. Segundo este autor, nos casos de início tardio, as sequelas neurológicas e cognitivas detectadas no seguimento de longo prazo destas crianças se associam principalmente às alterações circulatórias compensatórias da hipoxemia, detectadas normalmente pela dopplervelocimetria, especialmente da artéria cerebral média. Pode-se então supor que, na ausência destas alterações, sob uma vigilância cuidadosa, seria aceitável aguardar o termo da gestação ou até próximo dele.
- Diabetes na gestação: Catalano e Sacks<sup>66</sup> afirmam que a melhor época para a realização do parto nas várias situações clínicas de diabetes é ainda uma controvérsia e que são necessários ensaios clínicos para que estas condutas sejam definidas com maior fundamentação. Vignoles et al.<sup>66</sup> estudaram os casos de insuficiência respiratória grave em recém-nascidos que tiveram parto após 34 semanas. Em análise multivariada, encontraram como fatores de risco

independentes para esta complicação a prematuridade (OR 6,13; IC 1,8-21,2); e o diabetes gestacional (OR 11,55; IC 3,9–33,9).

- Pré-eclâmpsia: existe razoável consenso que para um quadro de pré-eclâmpsia grave não é recomendável que se aguarde o termo da gestação. Não é claro, porém, qual a melhor época para a interrupção na pré-eclâmpsia leve. É necessário que se avalie o risco de piora do quadro materno e fetal versus os riscos da prematuridade. Existe um ensaio clínico em andamento comparando os resultados da conduta expectante versus interrupção nos RNPT<sup>68</sup>.

- 3) Considerar a utilização de corticosteróides: as evidências existentes mostram benefícios da utilização de corticosteróides para indução de maturidade pulmonar fetal até 34 semanas, não sendo claros benefícios acima desta idade. Do mesmo modo que em relação à tocolise, é comum a conduta de limitar o uso de corticosteróides até 34 semanas<sup>69</sup>. Alguns estudos observacionais sugerem benefícios desta prática nos RNPT, com redução da morbidade respiratória<sup>70</sup> (OR 0,39; p=0,06) e da morbidade em geral<sup>71</sup> (OR 0,24). Um ensaio clínico realizado na Turquia mostrou diminuição da doença da membrana hialina e da necessidade de ressuscitação neonatal<sup>72</sup>. Um ensaio clínico no Brasil não mostrou benefícios para morbidade respiratória, porém mostrou menor proporção, embora não significativa, de morbidade em geral, nos casos que receberam o corticosteróide: 62% nas tratadas versus 72% no grupo controle (p=0,08)<sup>73</sup>. Outro ensaio clínico mostrou menos admissão em UCIN em neonatos de termo que foram submetidos a cesáreas programadas (fora de trabalho de parto) e cujas mães receberam este medicamento<sup>74</sup>. São necessários novos ensaios clínicos com este objetivo.

- 4) Mudanças nas rotinas neonatais: por exemplo, ser mais restrito na escolha de alojamento conjunto ou berçário de baixo risco<sup>2</sup>, assim como na alta precoce<sup>3</sup>. Bhutani et al.<sup>39</sup> enfatizam, com base no seu estudo de neonatos com *kernicterus*, que grande parte dos RNPT que desenvolveram esta

complicação tiveram alta precoce e que na maior parte das vezes não se levou em conta os fatores de risco para esta complicação, dentre estes a prematuridade.

## **Discussão**

Muitos estudos mostram maior mortalidade e maior frequência de várias complicações nos RNPT comparados às crianças de termo. Esta diferença é estatisticamente significativa e clinicamente relevante na maior parte das comparações. Chama a atenção o fato de que o conjunto dos estudos mostra não apenas associação com mortes e problemas relacionados aos cuidados neonatais, mas também com doenças e sequelas que se manifestam a longo prazo. O argumento de que estas associações são confundidas pela maior frequência nos RNPT de condições que por si próprias pioram o prognóstico, como doenças maternas, RPM-pt, malformações, etc., é pouco consistente, uma vez que grande parte dos estudos excluiu ou realizou ajustes para estas condições. As conclusões dos estudos de Goldenberg et al.<sup>4</sup> e De Palma et al.<sup>5</sup>, são provavelmente válidas. A peculiaridade em relação a eles, porém, é que nestes estudos as comparações foram feitas apenas dentro do grupo de prematuros. Ao se comparar os RNPT com crianças a termo, o que foi feito nos estudos mais recentes, percebeu-se que os primeiros têm um risco de morte e complicações algumas vezes maior e elevado para os padrões contemporâneos.

Podemos, provavelmente, dizer que já estamos em um momento não mais de confirmação da consistência e da magnitude destas associações (prematuridade tardia com desfechos indesejados), mas sim de avaliação das estratégias propostas para a abordagem deste problema. São necessários estudos com este grupo, tanto ensaios clínicos como estudos observacionais, abordando aspectos como uso de corticoesteróides antenatais, tentativa de tocólise e reavaliação das rotinas de interrupção de gestações de alto risco. Também são esperadas propostas de maior vigilância neonatal para estes prematuros.

O estudo de Lisinkova et al.<sup>18</sup>, publicado recentemente, tem o potencial de causar grande polêmica. Os argumentos apresentados pelos autores se referem apenas aos partos resultantes de interrupção médica. O risco aumentado dos RNPT em relação ao termo não se resume às gestações de alto risco ou às interrupções médicas. Muitos dos estudos

apresentados incluíram apenas gestações de baixo risco<sup>21,37</sup>, e mesmo estes mostraram associação importante com mortes e complicações. Das estratégias discutidas acima para abordar a questão da prematuridade tardia, apenas a reavaliação das rotinas de interrupção médica poderia ser questionada, se levamos em conta os argumentos destes autores. Porém, mesmo os argumentos sobre as interrupções podem ser questionados. As limitações dos estudos ecológicos são bem conhecidas<sup>73</sup>. Estes fazem comparações entre populações diferentes e as análises não são, portanto, realizadas na base individual. Não se pode garantir, por exemplo, que as crianças que não morreram na vida intrauterina ou no período neonatal nas populações com maior taxa de prematuridade tardia sejam justamente aquelas cuja gestação foi interrompida entre 32 e 37 semanas. Uma possibilidade que não pode ser afastada, é de que o menor número de neomortos e natimortos se deva a uma melhor qualidade da assistência obstétrica e neonatal em geral nestas populações e que a maior disponibilidade de métodos de vigilância materna e fetal leve, paralelamente, a uma maior taxa de interrupções antes do termo e que esta maior taxa acarrete a uma piora relativa dos resultados. Outra possibilidade é de que os resultados encontrados se devam, em parte, à maior taxa de interrupções e, em parte, à melhor assistência em geral e que o resultado atribuído pelos autores ao primeiro componente seja “contaminado” pela atuação do segundo componente. De qualquer modo, nenhum autor propõe atualmente que não se interrompa nenhuma gestação antes de 37 semanas. A ênfase, levando-se em conta os conhecimentos acrescentados pelos estudos discutidos neste texto, é de que, quando se compara os riscos de continuidade da gestação com os da prematuridade, não se considere que as gestações entre 34 e 37 semanas são “praticamente de termo” e que não existe benefício em prolongá-las, dependendo das condições de cada situação particular.

Uma modalidade de prematuridade tardia que poderia ser importante no Brasil, embora ocorra também em países desenvolvidos, é aquela resultante de motivos pessoais, não médicos, da paciente e/ou do médico, que levam à interrupção da gestação. É possível que este tipo de interrupção ocorra com 37 semanas completas, por ser, por definição, uma gestação a termo<sup>21</sup>. Como discutido acima<sup>31-4</sup>, este tipo de situação poderia ocorrer mais frequentemente em alguns segmentos de atendimento. É difícil conhecer a frequência exata deste tipo de interrupção, pois é comum que essa motivação não seja explicitamente documentada, sendo justificada sob outros diagnósticos ou indicações. Podemos acreditar,

porém, que parte da tendência que alguns profissionais têm para esta prática se deva ao pressuposto de que ela não tenha consequências importantes. Poderíamos esperar, portanto, que a divulgação de resultados de estudos mais recentes, como os discutidos acima, possa mudar certas práticas, pelo menos em parte.

### **Referências Bibliográficas**

1. Fuchs K, Gyamfy C. The influence of obstetric practices in late prematurity. *Clin Perinatol* 2008; 35(2):343-60.
2. Ishiguro A, Namai Y, Ito YM. managing “healthy” preterm infants. *Pediatr Int* 2009; 51(5):720-5.
3. Tomashek KM, Shapiro-Mendoza CK, Weiss J, Kotelchuck M, Barfield W, Evans S, et al. Early discharge among late preterm and term newborns and risk of neonatal morbidity. *Semin Perinatol* 2006; 30(2):61-8.
4. Goldenberg RL, Nelson KG, Davis RO, Koski J. Delay in delivery: influence of gestational age and the duration of delay in perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 1984; 64:480-4.
5. De Palma RT, Leveno KJ, Kelly MA, Sherman ML, Carmody TJ. Birth weight threshold for postponing preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167(4):1145-9.
6. Raju TN, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. Optimizing care and outcome for late-preterm (near- term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics* 2006; 118:1207-14.
7. Almeida MF, Guinsburg R, Costa JO, Anchieta LM, Freira LM, Júnior DC. Ressucitativa procedures at birth in late preterm infants. *J Perinatol* 2007; 27(12):761-5.
8. Ortigosa Rocha C, Bittar RE, Zugaib M. Neonatal outcomes of late preterm birth associated or not with intrauterine growth restriction. *Obstetrics and Gynecology International* 2010; ID231842:1-5. doi:10.1155/2010/231842.
9. Araújo BF, Zatti H, Madi JM, Coelho MS, Olmi FB, Canabarro CT. Analysis of neonatal morbidity and mortality in late-preterm newborn infants. *Jornal de Pediatria* 2012; 88(3):259-66.

10. Barros MC, Mitsushiro S, Chalem E, Laranjeira RR, Guinsburg R. Neurobehavior of late preterm infants of adolescent mothers. *Neonatology* 2011; 99(2):133-9.
11. Kao APd'OG, Guedes ZCF, Santos AMN. Características da sucção não nutritiva em RN a termo e pré termo tardio. *Rev Soc Bras Fonoaudiol* 2011; 16(3):298-303.
12. Teune MJ, Bakhuizen S, Gyamfi Bannerman C, Opmeer BC, van Kaam AH, van Wassenaer AG, et al. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205(4):374 e1-9.
13. Suzuki S, Inde Y, Miyake H. Comparison of short term outcomes of late preterm singletons and dichorionic twins and optimal timing of delivery. *J Obstet Gynaecol* 2010; 30(6):574-7.
14. Refuerzo JS, Momirova V, Peaceman AM, Sciscione A, Rouse DJ, Caritis SN et al.; Neonatal outcomes in twin pregnancies delivered moderately preterm, late preterm, and term. *Am J Perinatol* 2010; 27(7):537-42.
15. Kamath BD, Marcotte MP, DeFranco EA. Neonatal morbidity after documented fetal lung maturity in late preterm and early term infants. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204(6):518 e1-8.
16. Bates E, Rouse DJ, Mann ML, Chapman V, Carlo WA, Tita ATN. Neonatal outcomes after demonstrated fetal lung maturity before 39 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 2010; 116(6):1288-95.
17. Tennant C, Friedman AM, Pare E, Bruno C, Wang E. Performance of lecithin-sphingomyelin ratio as a reflex test for documenting fetal lung maturity in late preterm and term fetuses. *J Matern Fetal Med* 2010; 25(8):1460-62.
18. Lisinkova S, Sabr Y, Butler B, Joseph KS. International comparisons of preterm birth: higher rates of late preterm birth are associated with lower rates of stillbirth and neonatal death. *BJOG* 2012; 119:1630-39.
19. Joffe MM. Confounding by indication: the case of calcium channel blockers. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2000; 9:37-41.
20. Furzán JA, Sánchez HL. Recién nacido prematuro tardío: incidencia y morbilidad neonatal precoz. *Arch. venez. pueric. Pediatr* 2009; 72(2):59-67.
21. McIntire DD, Leveno KJ. Neonatal mortality and morbidity rates in late preterm births compared with births at term. *Obstet Gynecol* 2008; 111(1):35-41.

22. Guasch XD, Torrent FR, Martinez-Nadal S, Cerén CV, Elizari MJ, Castelvi SPS. Prematuros tardios: una población de riesgo infravalorada. *An Pediatr (Barc)* 2009; 71(4):291-8.
23. Carter MF, Fowler S, Holden A, Xenakis E, Dudley D. The late preterm birth rate and its association with comorbidities in a population-based study. *Am J Perinatol* 2011; 28(9):703-7.
24. Davidoff MJ, Dias T, Damus K, Russel R, Bettgowda VR, Dolan S, et al. Changes in the gestational age distribution among U.S. singleton births: impact on rates of late preterm birth, 1992 to 2002. *Semin Perinatol* 2006; 30(1):8-15.
25. Yoder BA, Gordon MC, Barth WH. Late preterm birth: does the changing obstetric paradigm alter the epidemiology of respiratory complications? *Obstet Gynecol* 2008; 111(4):814-22.
26. Bettioli H, Barbieri MA, Silva AAM. Epidemiologia do nascimento pré-termo: tendências atuais. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2010; 32(2):57-60.
27. Silveira MF, Santos IS, Barros AJD, Matijasevich A, Barros FC, Victora CG. Aumento da prematuridade no Brasil: revisão de estudos de base populacional. *Rev Saúde Pública* 2008; 42(5):957-64.
28. Hiltunen LM, Laivuori H, Rautanen H, Kaaja R, Kere J, Krisius T, et al. Factor V Leiden as a risk factor for preterm birth – a population – based nested case – control study. *J Thromb Haemost* 2011; 9(1):71-8.
29. Santos IS, Matijasevich A, Silveira MF. Associated factors and consequences of late preterm births: results from the Pelotas 2004 birth cohort. *Paediatr Perinatol Epidemiol* 2008; 22(4):350-9.
30. Laughon SK, Reddy UM, Sun L, Zhang J. Precursors of late preterm birth in singleton gestations. *Obstet Gynecol* 2010; 116(5):1047-55.
31. Gyamfi-Bannerman C, Fuchs KM, Young OM, Hoffman MK. Nospontaneous late preterm birth: etiology and outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205(5):456 e1-6.
32. Reddy UM, Ko CW, Raju TN, Willinger M. Delivery indications at late preterm gestations and infant mortality rates in the United States. *Pediatrics* 2009; 124(1):234-40.

33. Holland MG, Refuerzo JS, Ramin SM, Saade GR, Blackwell SC. Late preterm birth: how often is it avoidable? *Am J Obstet Gynecol* 2009; 204(4):404 e1-4.
34. Kilstejn S, Carmo MS, Machado LC, Lopes ES, Lima LZ. Caesarean sections and maternal mortality in São Paulo. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 132:64-9.
35. Consortium on Safe Labor, Hibbard JU, Wilkins I, Sun L, Gregory K, Haberman S, et al. Respiratory morbidity in late preterm births. *JAMA* 2010; 304(4):419-25.
36. Hernández-Díaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Mitchell AA. Risk factors for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 2007; 120(2):e272-82.
37. Melamed N, Klinger G, Tenenbaum-Gavish K, Herscovici T, Linder N, Hod M, et al. Short term neonatal outcomes in low risk, spontaneous, singleton, late preterm deliveries. *Obstet Gynecol* 2009; 114(2 Pt 1):253-60.
38. Dani C, Corsini I, Piergentili L, Bertini G, Pratesi S, Rubatelli FF. Neonatal morbidity in late preterm and term infants in the nursery of a tertiary hospital. *Acta Paediatrica* 2009; 98:1841-3.
39. Bhutani VK, Johnson L. Kernicterus in late preterm infants cared for as term healthy infants. *Semin Perinatol* 2008; 30(2):309-23.
40. Boyce TG, Mellen BG, Mitchell EF, Wright PE, Briffin MR. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in Medicaid. *J Pediatr* 2000; 137:865-70.
41. Horn SD, Smout RJ. Effect of prematurity on respiratory syncytial virus hospital resource use and outcomes. *J Pediatr* 2003; 143:S133-S141.
42. Kramer MS, Demissie K, Yang H, Platt RW, Sauvé R, Liston R. The contribution of mild and moderate preterm birth to infant mortality. Fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. *JAMA* 2000; 284(7):834-9.
43. Crump C, Sundquist K, Sundquist J, Winkleby MA. Gestational age at birth and mortality in young adulthood. *JAMA* 2011; 306(11):1233-40.
44. Pulver LS, Guest-Warnick G, Stoddard GJ, Byington CL, Young PC. Weight for gestational age affects the mortality of late preterm infants. *Pediatrics* 2009; 123(6):e1072-7.

45. Raby BA, Celedón JC, Litonjua AA, Phipatanakul W, Sredi D, Oken E, et al. Low normal gestational age as a predictor of asthma at 6 years of age. *Pediatrics* 2004; 114(3):e327-32.
46. Woythaler MA, McCormick MC, Smith VC. Late preterm infants have worse 24-month neurodevelopmental outcomes than term infants. *Pediatrics* 2011; 127(3):e622-9.
47. Santos IS, Matijasevich A, Domingues MR, Barros AJ, Victora CG, Barros FC. Late preterm birth as a risk factor for growth faltering in early childhood: a cohort study. *BMC Pediatr* 2009; 9:71.
48. Peacock PJ, Henderson J, Odd D, Edmond A. Early school attainment in late preterm infants. *Arch Dis Child* 2012; 97(2):118-20.
49. Moster D, Lie RT, Markenstad T. Long term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med* 2008; 359:262-3.
50. Crump C, Sundquist K, Winkleby MA, Sundquist J. Risk of diabetes among young adults born preterm in Sweden. *Diabetes Care* 2011; 34:1109-13.
51. Bird TM, Bronstein JM, Hall RW, Lowery CL, Nugent R, Mays GP. Late preterm infants, birth outcomes and health care utilization in the first year. *Pediatrics* 2010; 126(2):e311-9.
52. Jain S, Cheng J. Emergency department visits and rehospitalizations in late preterm infants. *Clin Perinatol* 2006; 33(4):935-45.
53. Escobar GJ, Clark RH, Greene JD. Short-term outcomes of infants born at 35 and 36 weeks gestation: we need to ask more questions. *Semin Perinatol* 2006; 30(1):28-33.
54. Murthy K, Grobman WA, Lee T, Holl JL. Obstetricians' rising liability insurance premiums and inductions at late preterm gestations. *Med Care* 2009; 47(4):425-30.
55. Meier PP, Furman LM, Degenhardt M. Increased lactation risk for late preterm infants and mothers: evidence and management strategies to protect breastfeeding. *J Midwifery Womens Health* 2007; 52(6):579-87.
56. American College of Obstetricians and Gynecologists - ACOG 1995. Preterm labor Technical Bulletin number 206. June 1995. Disponível em: <http://www.acog.org>. Acessado em 10 de dezembro de 2012.

57. King JF, Flenady V, Papatsonis D, Dekker G, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In *The Cochrane Library* 2010; 03:CD002255. DOI: 10.1002/14651858.CD002255.
58. Silva MVR. Rotura Prematura de Membranas. FEBRASGO, 08 de julho de 2002. Projeto Diretrizes (Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina). Disponível em [www.febrasgo.org.br/arquivos/diretrizes/087.pdf](http://www.febrasgo.org.br/arquivos/diretrizes/087.pdf)
59. Buchanan SL, Crowther CA, Levett KM, Middleton P, Morris J. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. *The Cochrane Library* 2010; 03:CD004735. DOI: 10.1002/14651858.CD004735.pub3.
60. Mateus J; Fox K; Jain S; Jain S; Latta R; Cohen J. Preterm premature rupture of membranes: clinical outcomes of late-preterm infants. *Clin Pediatr (Phila)* 2010; 49(1): 60-5.
61. van der Ham DP, Vijgen SMC, Nijhuis JG, van Beek JJ, Opmeer BC, Mulder ALM et al. Induction of labour versus expectant management in women with preterm prelabour rupture of membranes between 34 and 37 weeks: A randomized controlled trial (PPROMEXIL). *Plos Med* 2012; 9(4):e1001208.
62. van der Ham DP; van der Heyden JL; Opmeer BC; Mulder AL; Moonen RM; van Beek JH; et al. Management of late-preterm premature rupture of membranes: the PPRMEXIL-2 trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 207(4):276.e1-10.
63. Morris JM, Roberts CL, Crowther CA, Buchanan SL, Henderson-Smart DJ, Salkeld G. Protocol for the immediate delivery versus expectant care of women with preterm prelabour rupture of membranes close to term (PPROMP). *BMC Pregnancy Childbirth* 2006; 6:9.
64. Galan HL. Timing delivery of the growth-restricted fetus. *Semin Perinatol* 2011; 35(5):262-9.
65. Baschat AA. Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37:501-514.

66. Catalano PM; Sachs DA. Timing of indicated late preterm and early term birth in chronic medical complications: diabetes. *Semin Perinatol* 2011; 35(5):297-301.
67. Vignoles P, Gire C, Mancini J, Bretelle F, Boubli L, Janki E, et al. Gestational diabetes: a strong independent risk factor for severe neonatal respiratory failure after 34 weeks. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284(5):1099-1104.
68. Langenweld J, Broekhuijsen K, van Baaren GJ, van Pampus MG, van Kaam AH, Groen H, et al.; Induction of labor versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia between 34 and 37 weeks gestation (HYPITAT-II): a multicentre, open-label randomized controlled trial. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2011; 11:50. doi:10.1186/1471-2393-11-50.
69. American College of Obstetricians and Gynecologists - ACOG 2002. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. Committee opinion number 27. May 2002. Disponível em: <http://www.acog.org>. Acessado em 10 de dezembro de 2012.
70. Champion V, Durrmeyer X, Dassieu G. Short term respiratory outcome of late preterm newborn in a center of level III. *Arch Pediatr* 2010; 17(1):19-25.
71. Dimitriou G, Fouzas S, Georgakis V, Vervenioti A, Papadopoulos VG, Decavalas G, et al. Determinants of morbidity in late preterm infants. *Early Hum Dev* 2010; 86(9):587-91.
72. Balci O, Ozdemir S, Mahmoud AS, Acar A, Colakoglu MC. The effect of antenatal steroids on fetal lung maturation between the 34th and 36th week of pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2010; 70(2) 95-9.
73. Porto AM, Coutinho IC, Correia JB, Amorim MM. Effectiveness of antenatal corticosteroids in reducing respiratory disorders in late preterm infants: randomized clinical trial. *BMJ* 2011; 342:d1696.
74. Stutchfield P, Whitaker R, Russel I. Antenatal bethametasone and incidence of neonatal respiratory distress after elective cesarean section: pragmatic randomized trial. *Br Med* 2005; 331(151):662.
75. Greenland S, Robins J. Ecologic studies - biases, misconceptions, and counterexamples. *Am J Epidemiol* 1994; 139:747-60.

**Tabela 1.** Complicações neonatais nos recém-nascidos prematuros tardios comparados com os de termo: medidas de efeitos ou de associação e intervalos de confiança de 95%

Complicações	Autores						
	Hernandez-Diaz et al. a 2007 [a] OR (IC95%)	Santos et al. 2008 [b] RR (IC95%)	Melamed et al. 2009 [c] % (p)	Dani et al. 2009 [d] RR (IC95%)	Hibbard et al. 2010 [e] OR (IC95%)	Teune et al. 2011 [f] RR (IC95%)	Araújo et al. 2012 [g] OR (IC95%)
Membrana hialina			4,2 x 0,1 (< 0,001)	7,5 (3,4–16,7)	40,1 (32,0 – 50,3)	17,3 (9,8–30,6)	4,0 (3,6–4,5)
Taquipneia transitória			8,6 x 0,9 (< 0,001)		14,7 (11,7 – 18,8)		48,5 (19,3–122,5)
Hipertensão pulmonar	3,7 (2,3–6,0)		0,2 x 0,03 (< 0,02)				
Pneumonia			0,7 x 0,1 (< 0,001)		7,6 (5,2 – 11,2)		4,3 (1,6–11,5)
Apneia			1,8 x 0,2 (< 0,001)			15,7 (11,8–20,9)	23,3 (5,3–102,6)
Pneumotórax			1,0 x 0,1 (< 0,001)			3,4 (1,8–6,4)	
Septicemia			0,4 x 0,04 (< 0,001)			5,6 (1,3–24,2)	
Hemorragia intracraniana			0,2 x 0,02 (< 0,001)			4,9 (2,1–11,7)	
Enterocolite necrotizante						7,5 (3,3–17,3)	
Icterícia com fototerapia			18 x 2,5 (< 0,001)	3,0 (2,2–4,0)		5,0 (1,7–14,6)	
Hipoglicemia			6,8 x 0,4 (< 0,001)	12,4 (10,1–15,4)		7,4 (3,0–18,1)	5,9 (3,6–9,5)
Hipocalcemia				RR 13,2 (4,8–36,5)			
Hipotermia			0,7 x 0,1 (< 0,001)			10,8 (4,6–25,0)	
Dificuldades alimentares				2,7 (1,2–6,2)		6,5 (2,5–16,9)	
Necessidade de reanimação neonatal							2,3 (1,5–2,4)
Apgar <7 no 5º minuto		2,6 (1,4–4,9)					2,7 (1,1–6,5)
Morbidade neonatal em geral		2,8 (2,3–3,5)					
Admissão em UTI Neonatal		1,6 (1,2–2,1)	19,7 x 2,8 (< 0,001)	19,8 (8,7–44,8)			25,2 (16,2–39,1)
Prolongamento da internação hospitalar			18,7 x 1,9 (< 0,001)	3,5 (2,8–4,4)			

Legenda: RR – Risco Relativo, OR – Odds Ratio

[a] foram excluídos os malformados, mas não foram excluídas gestações de risco nem gestações múltiplas; realizou-se controle para variáveis confundidoras, inclusive para gestações múltiplas; [b] não foram excluídos malformados nem gestações de risco, mas foram excluídas gestações múltiplas e realizados controles para variáveis confundidoras; [c] foram excluídos malformados, gestações de risco, gestações múltiplas, várias indicações de cesárea e todos os fórceps; realizou-se controle para variáveis confundidoras; [d,g] não foram excluídos malformados, gestações de risco nem gestações múltiplas, nem foram realizados controles para variáveis confundidoras; [e] não se excluiu gestações múltiplas, gestações de risco nem malformados; realizou-se controle para variáveis confundidoras, inclusive para malformações e gestações múltiplas; [f] estudo de meta-análise;

**Tabela 2.** Mortalidade dos recém-nascidos prematuros tardios em comparação com recém-nascidos a termo: medidas de efeito e intervalos de confiança de 95%

Autores	Desfecho		
	Mortalidade Neonatal	Mortalidade Infantil	Mortalidade no adulto jovem (18 a 36 anos)
Kramer et al (EUA), 2000 [d]	OR 2,9 (2,8–3,0)	-	-
Kramer et al (Canadá), 2000 [d]	OR 4,8 (4,0–5,0)	-	-
Santos et al, 2008 [c]	RR 5,1 (1,7–14,9)	RR 2,1 (1,0–4,6)	-
Guasch et al, 2009 [b]	OR 4,7 (2,3–9,5)	-	-
Crump et al, 2011 [d]	-	-	HR 1,3 (1,1–1,5)
Teune et al, 2011 [a]	RR 5,9 (5,0–6,0)	RR 3,7 (2,9–4,6)	-
Araújo et al, 2012 [b]	OR 9,1 (2,4–33,9)	-	-

Legenda: RR – Risco Relativo, OR – *Odds Ratio*, HR – *Hazard Ratio*.

[a] estudo de meta-análise; [b] não foram excluídos malformados, gestações de risco nem gestações múltiplas; não foram realizados controles para variáveis confundidoras; [c] não foram excluídos malformados nem gestações de risco, mas foram excluídas gestações múltiplas; foram realizados controles para variáveis confundidoras; [d] não foram excluídos malformados nem gestações de risco, mas foram excluídas gestações múltiplas; foram realizados controles para variáveis confundidoras, inclusive para malformações.

## **4.2. ARTIGO 2**

**Title: Neonatal outcomes of late preterm and early term birth**

**Authors:**

1. Luís Carlos Machado Júnior – Postgraduate student, Department of Obstetrics and Gynecology, Campinas State University (UNICAMP) School of Medicine.
2. Renato Passini Júnior – Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, UNICAMP School of Medicine.
3. Izilda Rodrigues Machado Rosa – Chief and Professor of Pediatrics (PhD), Division of Neonatology, Department of Pediatrics at the UNICAMP School of Medicine.
4. Heráclito Barbosa de Carvalho – Full Professor, Department of Preventive Medicine- São Paulo University (USP).

**Enviado para publicação na Revista “International Journal of Gynecology and Obstetrics” (Anexo 6)**

## **Abstract**

**OBJECTIVE:** To compare neonatal deaths and complications in infants born at 34 to 36 weeks (late preterm: LPT) with those born at term (37 to 42 weeks); to compare deaths of early term (37 to 38 weeks) versus late term (39 to 42 weeks) infants; to search for any temporal trend in LPT rate.

**METHODS:** A retrospective cohort study of live births was conducted in the Campinas State University, Brazil, from January 2004 to December 2010. Multiple pregnancies, malformations and congenital diseases were excluded. Control for confounders was performed. The level of significance was set at  $p < 0.05$ .

**RESULTS:** After exclusions, there were 18,034 births (1,653 late preterm and 16,379 term infants). A higher mortality in LPT versus term was observed, with an adjusted odds ratio (OR) of 5.30 ( $p < 0.0001$ ). Most complications were significantly associated with LPT births. There was a significant increase in LPT rate throughout the study period, but no significant trend in the rate of medically indicated deliveries. A higher mortality was observed in early versus late preterm infants, with adjusted OR: 2.44 ( $p = 0.037$ ).

**CONCLUSION:** LPT and early term infants have a significantly higher risk of death.

**Keywords:** Preterm Labor; Early Neonatal Mortality; Neonatal Mortality; Infant Mortality; High-Risk Pregnancy.

## **Introduction**

Preterm birth is still a major cause of neonatal mortality and morbidity. Clinical studies on prematurity, however, have traditionally focused on infants born before 33 weeks of pregnancy, known as very preterm births. Among obstetricians and perhaps even pediatricians, there is a conventional concept that little advantage is gained in prolonging pregnancy beyond 34 weeks when clinical conditions pose risk to the mother and/or fetus. This concept derives at least in part from studies by Goldenberg et al. [1] and De Palma et al. [2] Those studies have evaluated the gains in reducing the risk of death, complications and impairments with each additional week of pregnancy from 22 to 36 weeks. It was concluded that this benefit became less important from 34 weeks onwards. However, those

authors did not compare preterm with term neonates. More recently, some studies have focused on the outcomes of infants born at 33 to 36 weeks and six days, compared to term infants. The majority of those studies show a significantly higher rate of adverse outcomes in these infants, in comparison to term infants and the difference was clinically significant. Those studies have shown a higher rate of neonatal mortality and morbidity [3-4]. Furthermore, several long-term effects such as an increased infant and young adult mortality [5], a higher rate of cerebral palsy and mental retardation [6], asthma in childhood [7], problems at school [8], schizophrenia [9] and diabetes in young adults [10] were also observed. In 2005, the National Institute of Child Health and Human Development sponsored a conference in the United States to study this issue. In this conference, the expression “late preterm” was suggested for infants born between 34 weeks and 36 weeks and six days [11] of pregnancy. Another important aspect is that since the number of late preterm births is larger than the number of very preterm births [4, 12], the absolute number of deaths and complications arising from the late preterm population may also be higher.

Some studies have shown an increase in late preterm birth rate over the last years [13]. A possible reason for this is the increase in medically indicated deliveries. Other explanations for the rise in LPT births could be an increase in multiple pregnancies secondary to “in vitro” fertilization, as well as an increase in the mean age of pregnant women. These factors may act in combination or some other unknown cause may be responsible for these births. The purpose of this study was to compare the short-term mortality and morbidity of late preterm infants compared to term infants in a cohort of births occurring in the city of Campinas, State of São Paulo, Brazil. Other aims were to investigate any trend in the late preterm rate over time or any trend in the frequency of medically indicated deliveries.

## **Methods**

A retrospective cohort study on consecutive births attended in the teaching hospital of the State University of Campinas (UNICAMP) School of Medicine was conducted from January 2004 to December 2010. The hospital receives both high-risk and low-risk pregnancies, providing a 24-hour team of obstetricians, neonatologists, anesthesiologists, medical students and residents. Patient medical records are stored in the electronic database

of the institution. Data were extracted from this archive through coded keys, therefore a dataset was built. Infants born alive at gestational ages 34 weeks to 42 weeks and six days were included. Congenital diseases and malformations, multiple pregnancies and cases of unknown gestational age were excluded from the study. Gestational age was determined in all neonates by the Capurro method.

The following neonatal outcomes were assessed: death, pneumonia, bronchopulmonary dysplasia, pulmonary hypertension, atelectasis, pneumothorax, postintubation laryngitis, meconium aspiration syndrome (MAS), central nervous system hemorrhage, convulsions, hypocalcemia, hypothermia, jaundice, Apgar score below seven in the first and fifth minute and length of hospital stay. Unfortunately, we had problems in our database with codes for hyaline membrane disease, transient tachypnea, sepsis and hypoglycemia, therefore these variables could not be assessed. The following control variables were used: a) maternal: marital status (with or without a partner), mode of delivery (spontaneous labor, induction or pre labor cesarean section), age (18 or less, 36 or more), primiparity, five or more previous births, smoking habit (yes or no), prenatal care (yes or no), hypertension (preeclampsia, chronic or both), diabetes, “other diseases” and urinary tract infection during the current pregnancy, and b) neonatal: restricted fetal growth and gender. Fetal growth restriction was defined as infant weight below the 10<sup>th</sup> percentile in the curve of Alexander et al. [14] Neonatal complications were considered if occurring during hospital stay for delivery. In the multivariate analysis model, variables were tested when showing any association with neonatal death, defined as a p value of 0.05 or less. All variables were transformed into dichotomic qualitative variables, with the exception of length of hospital stay. We then compared late preterm infants (34 weeks to 36 weeks and six days) with term neonates (37 weeks to 42 weeks and six days). Another analysis was carried out, comparing the “early preterm” group (37 weeks to 38 weeks and six days) with the “late term” group (39 weeks to 42 weeks and six days).

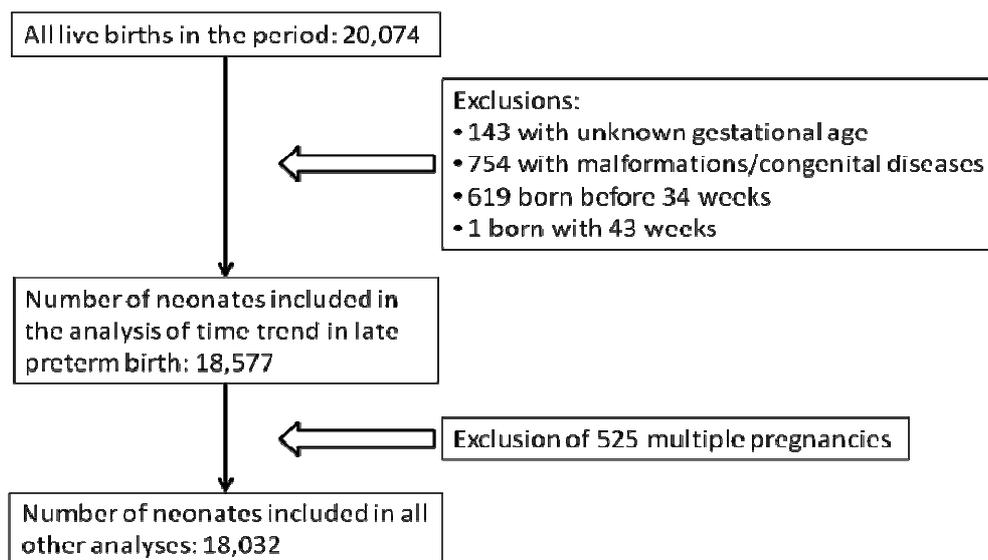
For statistical analysis, it was used the chi square test and Fisher’s exact test when indicated. The Wilcoxon test was used for length of hospital stay. The odds ratio (OR) was used as a measure of effect and a p value less than 0.05 was assumed as significant. For multivariate analyses, multiple logistic regression analysis was used. STATA, version 10 was the software used. Sample size was calculated for neonatal respiratory morbidity

outcome, using a study by Guasch et al. [12] as reference, considering the chi-square test, a test power of 80% and a significance level of 5%. The smallest sample size was thus defined as 1,072 births. The study was approved by the Research Ethics Committee, under number 1263/2011.

## Results

From January 1<sup>st</sup> 2004 to December 31<sup>th</sup> 2010, 20,074 infants were delivered at the institution. Of these infants, 14.1% were preterm, 10.1% were late preterm (70.9% of the total number of preterm infants). After the exclusion of 143 births of unknown gestational age, 754 with congenital diseases and/or malformations, one born at 43 weeks and 619 before 34 weeks, we had a total of 18,557 births (including multiple pregnancies). A significantly growing trend for late preterm births was found throughout the period ( $p=0.002$ ). This trend was maintained after exclusion of multiple pregnancies ( $p=0.027$ ). There were 525 multiple pregnancies (2.6 %). A significantly higher rate of multiple pregnancies was found in the late preterm group (12.31%) compared to term infants (1.76%). Late preterm births had an OR of 7.85; CI (95% confidence interval) of 6.53–9.42 for multiple pregnancy, in comparison to term births. After multiple pregnancies were excluded, the number of births achieved was 18,032. The performance of all other analysis was based on that number (Figure 1).

**Figure 1: Flowchart analysis**



Within this group, 1653 were late preterm, 4,695 were early term and 11,638 were late term infants.

Infants delivered in the presence of medical indication accounted for 32% of the total group. A significantly growing trend in medically indicated deliveries was found throughout the study period ( $p=0.003$ ). The mean rate of these deliveries was 30.95% in 2004, versus 35.03% in 2010. Surprisingly, however we did not find a similar trend in the late preterm group,  $p=0.17$ . The rate of medical deliveries in this group was 42.31%.

Table 1 shows the distribution of control variables between the late preterm and term groups. Most variables were significantly associated with preterm birth.

A higher mortality was found in the late preterm group, with crude OR= 5.44, CI 2.68–11.02. The only control variables associated with neonatal death, as defined in “Methods” ( $p=0.05$  or less), were the lack of prenatal care, OR=5.96, CI 1.82–18.63,  $p=0.001$ , and prelabor cesarean section, OR=2.29, CI 1.04–5.07,  $p=0.035$ . However, when included in the multivariate analysis model, only the lack of prenatal care remained significant. Although the variables maternal hypertension, diabetes, “other diseases” and fetal growth restriction were not associated with neonatal deaths, we tested each variable in the model, since all are considered risk factors for undesirable neonatal outcomes. Similar to prelabor cesarean section, none of the variables had a significant result. The final model, thus, included neonatal death and lack of prenatal care (Table 2). A significant trend towards increased mortality with decreasing gestational age beginning at 37 weeks was found, compared to the 40<sup>th</sup> week of gestation, which was the gestational age with the lowest mortality (Table 3).

We also found a higher mortality in the early term group compared to the late term group, OR= 2.49; CI 1.08–5.75. Similar to the analysis of late preterm versus term mortality, in addition to prenatal care and prelabor cesarean section, other variables considered as risks for death and complications were tested in the multivariate analysis model. Once again, the lack of prenatal care was the only variable that remained significant (Table 4).

A significantly higher rate of all complications was observed in late preterm infants, compared to term infants, except for MAS (Table 5). This latter result is expected, since this complication is more common in term neonates. For length of hospital stay, the median

value for late preterm infants was 4 days, versus 3 days for term neonates,  $p < 0.0001$  (data not shown in tables).

## **Discussion**

Similarly to other studies in recent literature, our study shows a significant and clinically relevant association between late preterm births and neonatal mortality/short-term complications. It should be noted that the OR for neonatal death was 4.25, CI 1.20–15.06,  $p=0.015$  at 37 weeks, compared with the OR value for the 40<sup>th</sup> week of gestation. This is significant, since the risk of an infant born at 37 weeks is traditionally considered to be very similar to that of an infant born at 40 weeks, since it is a term neonate. It is also relevant that the OR for neonatal mortality is 30.57 ( $p < 0.0001$ ) at 34 weeks, compared to the OR value at 40 weeks of gestation.

Another interesting result is the significantly higher mortality in early term neonates, when compared to late preterm neonates, after controlling for confounders. Our results are similar to those found by McIntire et al.[4] but the difference was that those authors found the lowest mortality rate at the 39<sup>th</sup> week of gestation.

Similar to other studies, we found a significantly growing trend in the proportion of late preterm infants throughout the relatively short study period. However, it cannot be stated that this increase is caused by medical intervention because the rate of medically indicated deliveries showed no significant trend over the study period. Since it is an institution-based and not a population-based study, we cannot be certain whether the late preterm birth rate has increased in the population. A possible reason for this increase could be a change in the pattern of patient referral to the institution during the study period. The institution is also a tertiary level one hospital. The significantly growing trend in medically indicated delivery in the whole group (late preterm plus term birth) is thus secondary to an increase in the term group ( $p=0.004$ ), probably because of increased induction of labor for postdated pregnancies.

The weakness of the study was that it was not possible to study relevant complications, e.g. hyaline membrane disease, transient tachypnea, sepsis and hypoglycemia, due to problems with our electronic database.

Another problem is the retrospective character of the cohort. However, many outcomes studied are so relevant, e.g. convulsions, pulmonary hypertension and especially death, that conclusions are probably not inconsistent, despite the retrospective nature of the study. The electronic database of the institution contains only data on hospital stay for delivery. Thus, long-term consequences of late preterm births are beyond the scope of the study.

The strength of the study was data derived from electronically stored medical records, enabling us to access detailed clinical information from almost twenty thousand births. Highly significant results could be achieved even after adjustments for confounders in some analyses and after the exclusion of multiple pregnancies, congenital malformations and diseases.

Some studies have been conducted with the aim of improving the outcomes of late preterm infants when delivery is inevitable or, alternatively, avoiding late preterm birth whenever feasible. Efforts could be channeled into three different directions: tocolysis for late preterm infants; antenatal corticosteroid use for this gestational age group and change some established obstetrical practices of medically indicated deliveries.

Most institutions and caregivers have defined 34 or 35 weeks as the upper limit for tocolysis [15]. Apparently, preterm neonates derive minor benefits from tocolysis as a whole. It is doubtful, however, whether these benefits are valid for late preterm infants. It is believed that an important part of this benefit is the time allowed for the administered corticosteroids to act. Hauth et al. [16] suggested that clinical trials with tocolysis should be conducted in the late preterm group.

Similarly, antenatal corticosteroids are usually not given after 34 weeks [17]. It is unclear whether any benefits are derived beyond this gestational age and recent studies have shown contradictory results [18]. It is possible that future studies using larger samples may show a significant benefit, especially at 34 or 35 weeks.

A large proportion of late preterm births result from medically indicated deliveries (32.3% in a study by Gyamfy-Bannerman et al. [19]; 42.3% in our study). Some authors have suggested more conservative management in some clinical conditions in late preterm infants, such as fetal growth restriction and/or oligohydramnios [20], premature rupture of membranes [21] and maternal diabetes [22]. There is a large ongoing trial evaluating the

best management in prelabor rupture of membranes [23] and another trial investigating mild preeclampsia [24].

Some authors have suggested a change in some established neonatal routines for late preterm births, for example early hospital discharge [25].

We conclude that the present study showed a significantly higher neonatal mortality and morbidity in late preterm infants, in comparison to term infants. In addition, there was a higher mortality in early preterm infants compared with late preterm infants. Further studies are needed to address strategies to diminish late prematurity and/or improve the outcome of late preterm neonates.

## References

1. Goldenberg RL, Nelson KG, Davis RO, Koski J. Delay in delivery: influence of gestational age and the duration of delay in perinatal outcome. *Obstet Gynecol*; 64: 480-4; 1984
2. De Palma RT, Leveno KJ, Kelly MA, Sherman ML, Carmody TJ. Birth weight threshold for postponing preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*; 167(4): 1145-9; 1992 Oct.
3. Melamed N, Klinger G, Tenenbaum-Gavish K, Herscovici T, Linder N, Hod M, Yogev Y. Short term neonatal outcomes in low risk, spontaneous, singleton, late preterm deliveries. *Obstet Gynecol*; 114(2 Pt 1): 253-60, 2009 Aug.
4. McIntire DD, Leveno KJ. Neonatal mortality and morbidity rates in late preterm births compared with births at term. *Obstet Gynecol*; 111(1): 35-41, 2008 Jan.
5. Crump C, Sundquist K, Sundquist J, Winkleby MA. Gestational age at birth and mortality in young adulthood. *JAMA*; 306(11): 1233-40, 2011 Sep.
6. Teune MJ, Bakhuizen S, Gyamfi Bannerman C, Opmeer BC, van Kaam AH, van Wassenaer AG, Morris JM, Mol BW. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. *Am J Obstet Gynecol*; 205(4): 374.e1-9, 2011 Oct.
7. Raby BA, Celedón JC, Litonjua AA, Phipatanakul W, Sredi D, Oken E, Ryan L, Weiss ST, Gold DR. Low normal gestational age as a predictor of asthma at 6 years of age. *Pediatrics*; 114(3): e327-32, 2004 Sep.

8. Peacock PJ, Henderson J, Odd D, Edmond A. Early school attainment in late preterm infants. *Arch Dis Child*; 97(2): 118-20, 2012 Feb.
9. Moster D, Lie RT, Markenstad T. Long term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med*; 359: 262-63, 2008.
10. Crump C, Sundquist K, Winkleby MA, Sundquist J. Risk of diabetes among young adults born preterm in Sweden. *Diabetes Care*; 34: 1109-13, 2011 May.
11. Raju TN, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics*; 118: 1207-14, 2006.
12. Guasch XD, Torrent FR, Martinez-Nadal S, Cerén CV, Elizari MJ, Castelvi SPS. Prematuros tardios: una población de riesgo infravalorada [Late preterm infants: a population with underestimated risk]. *An Pediatr (Barc)*; 71(4): 291-8, 2009 Jul.
13. Davidoff MJ, Dias T, Damus K, Russel R, Bettgowda VR, Dolan S, Schartz RH, Green NS, Petrini J. Changes in the gestational age distribution among U.S. singleton births: impact on rates of late preterm birth, 1992 to 2002. *Semin Perinatol*; 30(1): 8-15, 2006 Feb.
14. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States National Reference for Fetal Growth. *Obstet Gynecol*; 87(2): 163-8, 1996 Feb.
15. ACOG 1995: American College of Obstetricians and Gynecologists. Preterm labor Technical Bulletin number 206. June 1995. Available at: <http://www.acog.org>
16. Hauth JC. Spontaneous preterm labor and premature rupture of membranes at late preterm gestations: to deliver or not to deliver. *Semin Perinatol*; 30(2): 98-102, 2006 Apr
17. ACOG 2002: American College of Obstetricians and Gynecologists. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. Committee opinion number 27. May 2002. Available at <http://www.acog.org>
18. Porto AM, Coutinho IC, Correia JB, Amorim MM. Effectiveness of antenatal corticosteroids in reducing respiratory disorders in late preterm infants: randomized clinical trial. *BMJ*; 342: d1696, 2011.

19. Gyamfi-Bannerman C, Fuchs KM, Young OM, Hoffman MK. Nospontaneous late preterm birth: etiology and outcomes. *Am J Obstet Gynecol*; 205(5): 456.e1-6, 2011 Nov.
20. Galan HL. Timing delivery of the growth-restricted fetus. *Semin Perinatol*; 35(5): 262-9, 2011 Oct.
21. van der Ham DP, Nijhuis JG, Mol BW et al. Induction of labour versus expectant management in women with preterm prelabour rupture of membranes between 34 and 37 weeks (PPROMEXIL). *BMC Pregnancy and Childbirth*; 7:11, 2007.
22. Catalano PM; Sachs DA. Timing of indicated late preterm and early term birth in chronic medical complications: diabetes. *Semin Perinatol*; 35(5): 297-301, 2011 Oct.
23. Morris JM, Roberts CL, Crowther CA, Buchanan SL, Henderson-Smart DJ, Salkeld G. Protocol for the immediate delivery versus expectant care of women with preterm prelabour rupture of membranes close to term (PPROMPT). *BMC Pregnancy Childbirth*; 6:9, 2006.
24. Langenweld J, Broekhuijsen K, van Baaren GJ et al.; Induction of labor versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia between 34 and 37 weeks gestation (HYPITAT-II): a multicentre, open- label randomized controlled trial. *BMC Pregnancy and Childbirth*; 11:50 2011
25. Tomashek KM, Shapiro-Mendoza CK, Weiss J, Kotelchuck M, Barfield W, Evans S, Naninni A, Declercq E. Early discharge among late preterm and term newborns and risk of neonatal morbidity. *Semin Perinatol*; 30(2): 61-8, 2006 Apr.

**Table 1.** Distribution of control variables between late preterm (34-36.6 weeks) and term birth (37-42 weeks)

Variable	Late preterm		Term		OR	CI	p Value
	N	%	N	%			
Maternal age:36 or >	213	12.9	1,535	9.4	1.43	1.23 – 1.67	<0.0001*
Maternal age:18 or <	230	13.9	2,494	14.9	0.94	0.92 – 1.25	0.3078
Primiparity	800	48.7	8,249	50.6	0.96	0.93 – 1.19	0.1513
Five or more births	44	2.7	359	2.2	1.23	0.60 – 1.36	0.2123
Smoking habit	293	17.7	2,516	15.4	1.19	1.04 – 1.36	0.01115*
Without a partner	310	20.8	3,213	21.4	0.97	0.91 – 1.18	0.6404
Lack of prenatal care	37	2.2	254	1.6	1.45	1.07 – 2.06	0.0345*
Maternal hypertension	528	32	2,231	13.6	2.35	2.12 – 5.46	<0.0001*
Maternal diabetes	164	9.9	719	4.4	2.40	2.01 – 2.87	<0.0001*
Other maternal diseases	649	39.3	5,118	31.3	1.42	1.28 – 1.58	<0.0001*
Urinary tract infection	460	27.8	4,232	25.8	1.08	0.92 – 1.21	0.0788
Fetal growth restriction	458	27.7	2,686	16.4	1.95	1.74 – 2.40	<0.0001*
Female sex	725	44	7,934	48,6	0.83	0.75 – 0.92	0.0004*
Pre labor cesarean	429	26	1,709	10.4	3.01	2.66 – 3.40	<0.0001*
Labor induction	231	14.8	3,118	20	0.74	0.63 – 0.92	<0.0001*

OR – Odds Ratio; CI – 95% Confidence Interval

\* Significant associations

**Table 2.** Association between neonatal mortality and late preterm birth (34-36 weeks), taking term birth (37-42 weeks) as a reference, after multivariate analysis

	<b>OR</b>	<b>CI</b>	<b>p Value</b>
Late preterm birth	5.30	2.61 – 10,74	<0.0001
Lack of prenatal care	5.40	1.63 – 17.87	0.006

OR – Odds Ratio; CI – 95% Confidence Interval

**Table 3.** Neonatal mortality for each week of pregnancy at the time delivery occurred (34 to 41 weeks), using 40 weeks as a reference.\*

<b>Weeks</b>	<b>OR</b>	<b>CI</b>	<b>p Value</b>
34	30.57	8.10 – 115.45	<0.0001
35	7.22	1.61 – 32.36	0.0025
36	6.65	1.66 – 26.67	0.0020
37	4.24	1.20 – 15.07	0.0148
38	2.56	0.67 – 9.53	0.1473
39	1.46	0.36 – 5.84	0.5916
40	1.00	--	--
41	1.84	0.41 – 8.21	0.4195

\* at 42 weeks, there were only 33 births and no neonatal deaths.

OR – Odds Ratio; CI – 95% Confidence Interval

**Table 4.** Association between neonatal mortality and early term birth (37-38 weeks) taking late term birth (39-42 weeks) as reference, after multivariate analysis

	<b>OR</b>	<b>CI</b>	<b>P Value</b>
Early term birth	2.44	1.05 – 5.63	0.037
Absence of prenatal care	5.99	1.40 – 25.83	0.016

OR – Odds Ratio; CI – 95% Confidence Interval

**Table 5.** Association between late preterm birth (34 to 36.6 weeks) and neonatal complications, using term birth (37 to 42 weeks) as a reference

<b>Complication</b>	<b>OR</b>	<b>CI</b>	<b>p Value</b>
Pulmonary hypertension	4.3	2.69 – 6.34	<0.0001
Bronchopulmonary dysplasia	18.86	3.63 – 108.65	<0.0001
Pneumonia	6.23	3.69 – 10.52	<0.0001
Pneumothorax	3.32	1.56 – 7.01	0.001
Atelectasis	4.98	2.33 – 10.66	<0.0001
Post intubation laryngitis	8.22	4.04 – 16.72	<0.0001
Meconium aspiration syndrome	0.65	0.28 – 1.49	0.3076
Central nervous system hemorrhage	6.62	1.87 – 23.49	0.0007
Convulsions	2.31	1.26 – 4.23	<0.0001
Jaundice	2.63	2.37 – 2.91	<0.0001
Hypocalcemia	2.97	1.54 – 10.26	0.0020
Hypothermia	12.34	7.69 – 18.80	<0.0001
Low Apgar score at 1 minute	1.90	1.64 – 2.20	<0.0001
Low Apgar score at 5 minutes	3.17	2.06 – 4.86	<0.0001

OR – Odds Ratio; CI – 95% Confidence Interval

## 5. DISCUSSÃO

---

Como visto na introdução deste texto, nos vários trabalhos apresentados no artigo de revisão e nos resultados do presente estudo, existe grande evidência sobre a maior mortalidade e maior frequência de várias complicações nos prematuros tardios comparados com nascidos a termo. Esta diferença é estatisticamente significativa e clinicamente relevante na maior parte das comparações. Chama a atenção o fato de que o conjunto dos estudos apresentado nesta revisão mostra não apenas associação com mortes e problemas relacionados aos cuidados neonatais, mas também com doenças e sequelas que se manifestam a longo prazo, como, por exemplo, asma na infância, paralisia cerebral, retardo mental, mau desempenho escolar, esquizofrenia, diabetes no adulto jovem e, também, maior mortalidade no adulto jovem. O argumento de que estas associações são confundidas, pela maior frequência nos prematuros tardios de condições que por si próprias pioram o prognóstico, como doenças maternas, rotura prematura de membranas ovulares, crescimento fetal restrito, etc., é pouco consistente, uma vez que grande parte dos estudos, inclusive este, excluiu ou realizou ajustes para estas condições.

As conclusões dos estudos de Goldenberg et al.<sup>73</sup> e De Palma et al.<sup>74</sup>, indicando que o risco para mortes e complicações neonatais se torna nitidamente menor após 33-34 semanas, são provavelmente válidas. Nestes estudos, entretanto, as comparações foram feitas apenas dentro do grupo de prematuros. Ao se comparar os prematuros tardios com recém-nascidos a termo, o que foi feito nos estudos mais recentes e no presente estudo, percebeu-se que os primeiros têm um risco de morte e complicações significativamente mais alto e elevado para os padrões contemporâneos.

O presente estudo apresenta várias limitações. Primeiro, não foi possível realizar análises com complicações neonatais importantes como doença da membrana hialina, sepse, taquipneia transitória e hipoglicemia, por problemas técnicos com o arquivo eletrônico. Foram feitas, porém, análises com várias outras complicações que são também importantes e com tempo de permanência hospitalar, sendo encontrada associação

significativa de prematuridade tardia com todas elas, exceto com a síndrome de aspiração meconial, para a qual se encontrou uma menor frequência, porém não significativa. Este último resultado, porém, era o esperado, pois é bem conhecida a maior ocorrência desta complicação na gestação a termo e no pós-datismo/gestação prolongada. O encontro de associação com várias complicações e com morte neonatal, mesmo na impossibilidade de estudar algumas destas complicações, reforça os achados dos demais estudos, mostrando um aumento de risco generalizado e não restrito a um ou outro aspecto mais específico. Outra fragilidade deste estudo é seu aspecto retrospectivo. Porém, o fato de terem sido analisadas condições em geral graves, com repercussões clínicas importantes, como, por exemplo, hemorragia intracraniana, convulsões, hipertensão pulmonar persistente, além de morte, faz com que seja pouco provável que haja erros de documentação suficientes para tornar as conclusões inconsistentes.

O ponto forte do estudo foi o fato de os dados terem sido colhidos de prontuários arquivados eletronicamente, o que permitiu acesso a dados clínicos detalhados de cerca de 20.000 partos, possibilitando a detecção de associações bastante significativas mesmo após a exclusão de malformações, doenças congênitas, gestações múltiplas e realização de ajustes nas análises de mortalidade. Foi feito controle para 15 diferentes variáveis confundidoras nas análises sobre mortalidade. Na análise multivariada, apenas a ausência de seguimento pré-natal manteve associação significativa com a mortalidade neonatal, tanto na comparação entre os prematuros tardios e os recém-nascidos a termo (Tabela 2) como na comparação entre recém-nascidos chamados de termo precoce com aqueles chamados de termo tardio (Tabela 4). Este achado reforça o papel do seguimento pré-natal como um importante meio de prevenção de complicações da gestação.

O grande tamanho da amostra também permitiu a detecção de diferenças significativas na mortalidade neonatal para cada semana de idade gestacional, de 34 até 37 semanas, com diferenças progressivamente menores para cada semana a mais até 37 semanas, em comparação com 40 semanas, a idade com menor mortalidade. Com 38, 39 e 41 semanas, verifica-se ainda uma proporção maior de mortes em relação a 40 semanas, porém sem significância estatística. Estes dados mostram que não existe uma idade gestacional a partir da qual o risco de morte não mais se modifica. Estudos comparando a mortalidade neonatal para cada semana de idade gestacional com a idade na qual ela foi

mais baixa não são comuns na literatura. Na revisão realizada, encontrou-se apenas o estudo de McIntire et al.<sup>4</sup>, com resultados semelhantes aos nossos, porém com a menor mortalidade observada às 38 e 39 semanas.

Observamos um aumento não só na prematuridade tardia, mas na prematuridade em geral ao longo do período de sete anos em que os dados foram coletados. Esta tendência se manteve após a exclusão das gestações múltiplas. Não se encontrou, porém, nos prematuros tardios, uma tendência significativa de aumento da taxa de gestações interrompidas pelo médico. Não é claro, portanto, o motivo deste aumento. Como o hospital é referência em nível terciário, pode ter havido uma mudança no padrão de encaminhamento para a instituição, ao longo do período. Detectou-se um aumento significativo nas taxas de interrupção médica apenas nas gestações de termo ( $p=0,004$ ). Uma explicação possível para isto seria um aumento nas taxas de indução por pós-datismo.

As características da amostra também permitiram que se estudasse a associação de várias condições maternas e neonatais com a prematuridade tardia. Estiveram associadas de modo significativo à prematuridade tardia as seguintes variáveis: idade materna maior que 36 anos, hábito de fumar, hipertensão arterial, diabetes, outras doenças maternas, crescimento fetal restrito e cesárea antes do trabalho de parto. Todas estas condições foram mais frequentes nos prematuros tardios. Sexo feminino fetal e indução do parto ocorreram em proporção significativamente maior nos recém-nascidos a termo. Não estiveram associadas à prematuridade tardia: idade materna menor de 19 anos, primiparidade, grande paridade, não ter parceiro e infecção do trato urinário.

Algumas das associações descritas acima foram encontradas por outros autores. Santos et al.<sup>58</sup> encontraram associação com idade materna menor que 20 anos e com ausência de seguimento pré natal, mas não com idade materna avançada. Araújo et al. (36) encontraram associação com idade materna maior que 35 anos. Suzuki et al.<sup>37</sup> encontraram associação com gravidez múltipla.

Das variáveis estudadas associadas à prematuridade tardia, muitas delas poderiam ser, por si próprias, condições que indicam a interrupção médica da gestação, enquanto outras poderiam ser condições que favorecem o aparecimento de doenças que levariam à interrupção médica. Como exemplo, a hipertensão arterial ou diabetes podem ser indicações de interrupção. A idade materna avançada, isoladamente, não é uma indicação,

porém poderia favorecer, por exemplo, a ocorrência de hipertensão ou diabetes, assim como o tabagismo poderia favorecer o crescimento fetal restrito.

Um ponto importante de interesse é saber qual ou quais destas variáveis estariam associadas ao trabalho de parto espontâneo no prematuro tardio. Alguns estudos desta revisão não fizeram distinção entre os partos espontâneos e os resultantes de interrupção da gestação entre os prematuros tardios<sup>36, 37, 58</sup>. Analisar quais variáveis estariam associadas à prematuridade resultante de trabalho de parto espontâneo daria subsídios importantes para entender esta que é a forma mais comum de prematuridade tardia (57,7% em nosso estudo). Esta avaliação estava fora dos objetivos de nosso estudo, mas é, sem dúvida, um aspecto importante a ser pesquisado.

Todas estas variáveis foram utilizadas nas análises sobre morte neonatal. Em outras palavras, foi testada a associação de cada uma delas com o desfecho morte neonatal. Quando testadas no modelo de regressão logística, apenas ausência de seguimento pré-natal se manteve significativamente associada a este desfecho, tanto analisando prematuros tardios, quanto recém-nascidos a termo precoce.

Estamos em um momento no qual se torna importante a avaliação das estratégias propostas para a abordagem no sentido de prevenção e minimização do nascimento limítrofe ao termo. Como discutido acima, são esperados estudos feitos neste grupo, tanto ensaios clínicos como estudos observacionais, abordando aspectos como uso de corticoesteróides antenatais, tentativa de tocolise, e reavaliação das rotinas de interrupção de gestações de alto risco. Também são necessárias propostas de maior vigilância neonatal para estes prematuros.

Em relação à tocolise, existe uma escassez de estudos feitos especificamente com os prematuros tardios e não existem, portanto, evidências nem a favor nem contra os benefícios desta intervenção nesta população. Hauth<sup>43</sup> sugere a realização de ensaios clínicos para avaliar esta questão.

Já foram realizados alguns estudos para avaliação do uso de corticoesteróides antenatais entre 34 e 36 semanas de idade gestacional. Estes, porém, têm resultados contraditórios. De uma maneira geral, os estudos observacionais mostram melhores resultados com o uso destas drogas<sup>50,51</sup>, enquanto os poucos ensaios clínicos realizados mostram uma tendência a melhores resultados, porém muito próximos da significância

estatística<sup>52,53</sup>. Espera-se que novos ensaios clínicos, com amostras maiores e/ou estudos de meta-análise esclareçam esta questão.

Quanto à reavaliação das rotinas de interrupção nas gestações de alto risco, existem muitas particularidades envolvidas. Em relação à interrupção da gestação nos casos de rotura prematura de membranas, ensaios clínicos recentes não mostraram diferenças significativas em relação à sepse neonatal<sup>75-6</sup>, comparando a conduta expectante com a interrupção da gestação. Segundo argumentam van der Ham et al.<sup>76</sup>, mesmo que os próximos ensaios clínicos ou novas meta-análises incluindo novos estudos mostrem resultados estatisticamente significantes, as diferenças não serão clinicamente relevantes, pois nos estudos mais recentes a incidência de sepse neonatal tem sido menor que 1%, provavelmente devido ao uso mais frequente de antibióticos nesta condição clínica.

Os quadros hipertensivos maternos estão entre as causas mais comuns de interrupção da gestação nos prematuros tardios. Em nosso estudo encontramos associação importante entre prematuridade tardia e hipertensão materna. Masoura et al.<sup>77</sup>, compararam os resultados neonatais de mães com pré eclampsia (leve ou grave) com os de mães sem esta doença. Tiveram 8% das interrupções nesta coorte indicadas por esta condição. Lewis et al.<sup>78</sup> relataram série de 51 gestantes com quadro estável de pré eclampsia leve, que estavam internadas e tiveram a gestação interrompida de 34 a 36 semanas e seis dias, após amniocentese com testes positivos para maturidade pulmonar. Tiveram cinco casos (9,8%) de membrana hialina e dezesseis admissões em UCIN neonatal (31,4%). Existe um grande ensaio clínico em andamento avaliando o benefício da interrupção da gestação nos prematuros tardios com quadro de pré-eclâmpsia leve<sup>79</sup>. Seus resultados serão importantes para fornecer subsídios na decisão de interromper ou não a gestação nas gestantes com esta complicação tão prevalente.

Apenas dos achados deste estudo e dos resultados de muitas pesquisas, indicando que prematuros tardios apresentam maior morbimortalidade neonatal e em outras faixas de idade, o estudo ecológico de Lisinkova et al.<sup>80</sup>, publicado recentemente, aborda o tema com outro enfoque, mostrando que o nascimento nesta faixa de idade gestacional não deve ser visto de forma tão negativa. Os argumentos apresentados pelos autores, entretanto, se referem apenas aos partos resultantes de interrupção médica. O risco aumentado dos prematuros tardios em relação aos recém-nascidos a termo não se resume às gestações de

alto risco ou às interrupções médicas da gravidez. Muitos dos estudos apresentados nesta revisão incluíram apenas gestações de baixo risco<sup>4,15</sup> e mesmo estes mostraram associação importante com mortes e complicações. Das estratégias discutidas acima para abordar a questão da prematuridade tardia, apenas a reavaliação das rotinas de interrupção médica da gestação poderia ser debatida, se levarmos em conta os argumentos destes autores. Sabemos que as indicações de interrupções de gestação podem ser questionadas e embasar a análise apenas com este grupo de prematuros tardios pode minimizar a discussão sobre um tema que é mais amplo. As limitações dos estudos ecológicos são bem conhecidas<sup>79</sup>. Estes fazem comparações entre populações diferentes e as análises não são, portanto, realizadas com base individual. Não se pode garantir, por exemplo, que as crianças que não morreram na vida intrauterina ou neonatal nas populações com maior taxa de prematuridade tardia sejam justamente aquelas cuja gestação foi interrompida entre 32 e 37 semanas. Uma possibilidade que não pode ser afastada, é de que o menor número de neomortos e natimortos se deva a uma melhor qualidade da assistência obstétrica e neonatal prestada a estas populações e que a maior disponibilidade de métodos de vigilância materna e fetal leve, paralelamente, a uma maior taxa de interrupções antes do termo. Esta maior taxa levaria a uma piora relativa dos resultados. Outra possibilidade é de que os resultados encontrados se devam, em parte, à maior taxa de interrupções e, em parte, à melhor assistência em geral, e que o resultado atribuído pelos autores ao primeiro componente seja “contaminado” pela atuação do segundo componente. De qualquer modo, nenhum autor propõe atualmente que não se interrompa nenhuma gestação antes de 37 semanas. A ênfase é de que, quando se compara os riscos de continuidade da gestação com os da prematuridade, não se considere que as gestações entre 34 e 37 semanas são “praticamente de termo” e que não existe benefício em prolongá-las.

Uma modalidade de prematuridade tardia que provavelmente é importante no Brasil, embora ocorra também em países desenvolvidos, é aquela resultante de motivos pessoais, não médicos, da paciente e/ou do médico, que levam à interrupção da gestação. É possível que este tipo de interrupção seja ainda mais frequente com 37 semanas completas, por ser, por definição, uma gestação de termo, mas ainda com mortalidade e morbidade maiores em comparação com 39 semanas<sup>4</sup>. Como discutido acima<sup>39-42</sup>, este tipo de situação ocorre mais frequentemente em alguns segmentos de atendimento obstétrico. É difícil

conhecer a frequência exata deste tipo de interrupção, pois é comum que não seja explicitamente documentada, sendo justificada sob outros diagnósticos ou indicações. Podemos acreditar que parte da tendência para esta prática se deva ao pressuposto de que ela não tenha consequências importantes. Poderíamos esperar, portanto, que a divulgação de resultados de estudos mais recentes, como este, poderia mudar, pelo menos em parte, algumas dessas práticas

As consequências do nascimento próximo do termo são, portanto, bastante debatidas. Esperamos que estudos como este, com grandes casuísticas, possam colaborar na compreensão deste problema, alertando profissionais e pacientes sobre esta questão e estimulando novos estudos tanto para entender melhor a associação da prematuridade tardia com desfechos indesejáveis, como para avaliar melhor as estratégias para diminuir a prematuridade tardia ou para melhorar seus resultados neonatais.

## 6. CONCLUSÕES

---

- A literatura indica evidência de maior mortalidade neonatal, na infância e nos adultos jovens, além de maior frequência de complicações neonatais e sequelas de longo prazo nos prematuros tardios em comparação com os recém-nascidos a termo.
- A prevalência de prematuridade tardia na maternidade do Centro de Atenção à Saúde da Mulher (CAISM/UNICAMP) foi de 10,1%, correspondendo a 70,9% de todos os prematuros.
- Ocorreu um aumento significativo da prematuridade tardia na Instituição no período estudado, mesmo excluindo as gestações múltiplas.
- A proporção de casos de prematuridade tardia consequente à interrupção médica da gestação foi de 42,7%. Não se encontrou tendência significativa de aumento desta proporção ao longo do período estudado.
- Ocorreu uma redução progressiva e significativa da mortalidade neonatal por semana de idade gestacional de nascimento, de 34 até 40 semanas, com novo aumento às 41 semanas.
- Recém-nascidos prematuros tardios tiveram significativamente maior mortalidade neonatal, comparativamente aos recém-nascidos a termo.
- Recém-nascidos entre 37 e 38 semanas e 6 dias de gestação (termo precoce) tiveram maior mortalidade neonatal que os nascidos a partir de 39 semanas, porém sem significância estatística.
- A prematuridade tardia associou-se significativamente a grande número de complicações neonatais em relação ao nascimento a termo.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Fuchs K, Gyamfy C. The influence of obstetric practices in late prematurity. *Clin Perinatol*; 35(2):343-60, 2008 Jun.
2. Ishiguro A, Namai Y, Ito YM. Managing “healthy” late preterm infants. *Pediatr Int*;51(5):720-5, 2009 Oct.
3. Tomashek KM, Shapiro-Mendoza CK, Weiss J, Kotelchuk M, Barfield W, Evans S, Nannini A, Declerq E. Early discharge among late preterm and term newborns and risk of neonatal morbidity. *Semin Perinatol*; 30:61-68, 2006.
4. McIntire DD, Leveno KJ. Neonatal mortality and morbidity in late preterm births compared with births at term. *Obstet Gynecol*;111(1):35-41, 2008 Jan.
5. Bestek JA, Sammel MD, Park E, Srinivas SK, Posencheg MA, Elovitz MA. Adverse neonatal outcomes: examining the risks between preterm, late preterm and term infants. *Am J Obstet Gynecol*; 199(4):367.e1-8, 2008 Oct.
6. Guasch XD, Torrent FR, Martínez-Nadal S, Cerén CV, Elizari MJ, Castellví SPS. Prematuros tardios: una población de riesgo infravalorada. *An Pediatr (Barc)*;71(4):291-8, 2009 Jul.
7. Raju TN, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics*;118:1207-14, 2006.
8. Engle WA. A recommendation for the definition of “late preterm” (near term) and the birth weight-gestational age classification system. *Seminars in Perinatology*; 30(1): 2-7, 2006.
9. Teune MJ, Bakhuizen S, Gyamfi Bannerman C, Opmeer BC, van Kaam AH, van Wassenaer AG, Morris JM, Mol BW. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. *Am J Obstet Gynecol*; 205(4): 374.e1-9, 2011 Oct.

10. Kramer MS, Demissie K, Yang H, Platt RW, Sauvé R, Liston R. The contribution of mild and moderate preterm birth to infant mortality. Fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. *JAMA* 2000; 284(7):834-9.
11. Crump C, Sundquist K, Sundquist J, Winkleby MA. Gestational age at birth and mortality in young adulthood. *JAMA*; 306(11): 1233-40, 2011 Sep.
12. Pulver LS, Guest-Warnick G, Stoddard GJ, Byington CL, Young PC. Weight for gestational age affects the mortality of late preterm infants. *Pediatrics* 2009; 123(6):e1072-7.
13. Consortium on Safe Labor, Hibbard JU, Wilkins I, Sun L, Gregory K, Haberman S, et al. Respiratory morbidity in late preterm births. *JAMA* 2010; 304(4):419-25.
14. Hernández-Díaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Mitchell AA. Risk factors for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 2007; 120(2):e272-82.
15. Melamed N et al. Short-term neonatal outcome in low-risk, spontaneous, singleton, late preterm deliveries. *Obstet Gynecol*;114(2 Pt 1):253-60, 2009 Aug.
16. Bhutani VK, Johnson L. Kernicterus in late preterm infants cared for as term healthy infants. *Semin Perinatol*;30(2):89-97, 2006 Apr.
17. Boyce TG, Mellen BG, Mitchell EF, Wright PE, Briffin MR. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in Medicaid. *J Pediatr* 2000; 137:865-70.
18. Horn SD, Smout RJ. Effect of prematurity on respiratory syncytial virus hospital resource use and outcomes. *J Pediatr* 2003; 143:S133-S141.
19. Dani C, Corsini I, Piergentili L, Bertini G, Pratesi S, Rubatelli FF. Neonatal morbidity in late preterm and term infants in the nursery of a tertiary hospital. *Acta Paediatrica*;98:1841-3, 2009 Jun.
20. Lubow JM, How HY, Habli M, Maxwell R, Sibai BM. Indications for delivery and short-term neonatal outcomes in late preterm as compared with term births. *Am J Obstet Gynecol*; 200(5):e30-3, 2009 May.
21. Raby BA, Celedón JC, Litonjua AA, Phipatanakul W, Sredl D, Oken E, Ryan L, Weiss ST, Gold DR. Low-normal gestational age as a predictor of asthma at 6 years of age. *Pediatrics*;114(3):e327-32, 2004 Sep.

22. Santos IS, Matijasevich A, Domingues MR, Barros AJ, Victora CG, Barros FC. Late preterm birth as a risk factor for growth faltering in early childhood: a cohort study. *BMC Pediatr* 2009; 9:71.
23. Peacock PJ, Henderson J, Odd D, Edmond A. Early school attainment in late preterm infants. *Arch Dis Child* 2012; 97(2):118-20.
24. Moster D, Lie RT, Markenstad T. Long term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med* 2008; 359:262-3.
25. Bird TM, Bronstein JM, Hall RW, Lowery CL, Nugent R, Mays GP. Late preterm infants: birth outcomes and health care utilization in the first year. *Pediatrics*;126(2):e311-9, 2010 Jul.
26. Jain S, Cheng J. Emergency department visits and rehospitalization in late preterm infants. *Clin Perinatol*; 33(4):935-45, 2006 Dec.
27. Escobar GJ, Clark RH, Greene JD. Short-term outcomes of infants born at 35 and 36 weeks gestation: we need to ask more questions. *Semin Perinatol* 2006; 30(1):28-33.
28. Murthy K, Grobman WA, Lee Ta, Holl JL. Obstetricians' rising liability insurance premiums and inductions at late preterm gestations. *Med Care*;47(4):425-30, 2009 Apr.
29. Furzán JA, Sánchez HL. Recién nacido prematuro tardío: incidencia y morbilidad neonatal precoz. *Arch. venez. pueric. Pediatr* 2009; 72(2):59-67.
30. Carter MF, Fowler S, Holden A, Xenakis E, Dudley D. The late preterm birth rate and its association with comorbidities in a population-based study. *Am J Perinatol* 2011; 28(9):703-7.
31. Davidoff MJ, Dias T, Damus K, Russel R, Bettgowda VR, Dolan S, Schartz RH, Green NS, Petrini J. Changes in the gestational age distribution among U.S. singleton births: impact on rates of late preterm birth, 1992 to 2002. *Semin Perinatol*; 30(1): 8-15, 2006 Feb.
32. Yoder BA, Gordon MC, Barth WH. Late-preterm birth: does the changing obstetric paradigm alter the epidemiology of respiratory complications? *Obstet Gynecol*;111(4):814-22, 2008 Apr.
33. Bettiol H, Barbieri MA, Silva AAM. Epidemiologia do nascimento pré-termo: tendências atuais. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2010; 32(2):57-60.

34. Silveira MF, Santos IS, Barros AJD, Matijasevich A, Barros FC, Victora CG. Aumento da prematuridade no Brasil: revisão de estudos de base populacional. *Rev Saúde Pública* 2008; 42(5):957-64.
35. Hiltunen LM, Laivuori H, Rautanen H, Kaaja R, Kere J, Krisius T, et al. Factor V Leiden as a risk factor for preterm birth – a population – based nested case – control study. *J Thromb Haemost* 2011; 9(1):71-8.
36. Araújo BF, Zatti H, Madi JM, Coelho MS, Olmi FB, Canabarro CT. Analysis of neonatal morbidity and mortality in late-preterm newborn infants. *Jornal de Pediatria* 2012; 88(3):259-66.
37. Suzuki S, Inde Y, Miyake H. Comparison of short term outcomes of late preterm singletons and dichorionic twins and optimal timing of delivery. *J Obstet Gynaecol* 2010; 30(6):574-7.
38. Laughon SK, Reddy UM, Sun L, Zhang J. Precursors of late preterm birth in singleton gestations. *Obstet Gynecol* 2010; 116(5):1047-55.
39. Gyamfi-Bannerman C, Fuchs KM, Young OM, Hoffman MK. Nospontaneous late preterm birth: etiology and outcomes. *Am J Obstet Gynecol*; 205(5): 456.e1-6, 2011 Nov.
40. Reddy UM, Ko CW, Raju TN, Willinger M. Delivery indications at late-preterm gestations and infant mortality rates in the United States. *Pediatrics*;124(1):234-40, 2009 Jul.
41. Holland MG, Refuerzo JS, Ramin SM, Saade GR, Blackweel SC. Late preterm birth: how often is it avoidable? *Am J Obstet Gynecol*;201(4):404.e1-4, 2009 Oct.
42. Kilstejn S, Carmo MS, Machado LC, Lopes ES, Lima LZ. Caesarean sections and maternal mortality in São Paulo. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 132:64-9; 2007.
43. Hauth JC. Spontaneous preterm labor and premature rupture of membranes at late preterm gestations: to deliver or not to deliver. *Semin Perinatol*;30(2):98-102, 2006 Apr.
44. Rebarber A, Cleary-Goldman J, Istwan N, Rhea D, Stanziano G, Salzman D. The association of cessation of tocolysis and preterm birth in singleton gestations. *Am J Perinatol*;26(5):351-5, 2009 May.

45. King JF, Flenady V, Papatsonis D, Dekker G, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. Cochrane Database of Systematic reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 03, Art. No. CD002255. DOI: 10.1002/14651858.CD002255.pub2.
46. American College of Obstetricians and Gynecologists. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. Committee opinion number 27. May 2002. Available at: <http://www.acog.org>.
47. Zugaib M, Bittar RE. Protocolos assistenciais: clínica obstétrica, FMUSP. 3. Ed. São Paulo: Atheneu, 2007.
48. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Em *Williams Obstetrics*. EUA; Ed. Mc Graw Hill, 23a. edição, 2010.
49. Devender R, Stuart DR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 12, Art. No. CD004454. DOI: 10.1002/14651858.CD004454.pub3
50. Champion V, Durrmeyer X, Dassieu G. Short term respiratory outcome of late preterm newborn in a center of level III. *Arch Pediatr* 2010; 17(1):19-25.
51. Dimitriou G, Fouzas S, Georgakis V, Vervenioti A, Papadopoulos VG, Decavalas G, et al. Determinants of morbidity in late preterm infants. *Early Hum Dev* 2010; 86(9):587-91.
52. Balci O, Ozdemir S, Mahmoud AS, Acar A, Colakoglu MC. The effect of antenatal steroids on fetal lung maturation between the 34th and 36th week of pregnancy. *Gynecol Obstet Invest*; 70(2):95-99, 2010.
53. Porto AM, Coutinho IC, Correia JB, Amorim MM. Effectiveness of antenatal corticosteroids in reducing respiratory disorders in late preterm infants: randomized clinical trial. *BMJ* 2011; 342:d1696.
54. Stutchfield P, Whitaker R, Russel I. Antenatal betamethasone and incidence of neonatal respiratory distress after elective cesarean section: pragmatic randomized trial. *Br Med*; 331(151):662, 2005.
55. American College of Obstetricians and Gynecologists. Preterm labor. Technical bulletin number 206. June 1995. Available at: <http://www.acog.org>.

56. Almeida MF, Guinsburg R, da Costa JO, Anchieta LM, Freira LM, Júnior DC. Resuscitative procedures at birth in late preterm infants. *J Perinatol*;27(12): 761-5, 2007 Dec.
57. Ortigosa Rocha C, Bittar RE, Zugaib M. Neonatal outcomes of late preterm birth associated or not with intrauterine growth restriction. *Obstetrics and Gynecology International* 2010; ID231842:1-5. doi:10.1155/2010/231842.
58. Santos IS, Matijasevich A, Silveira MF. Associated factors and consequences of late preterm births: results from the Pelotas 2004 birth cohort. *Paediatr Perinatol Epidemiol* 2008; 22(4):350-9.
59. Capurro H, Konichevizki S, Fonseca D, Caldeyro-Barcia R. A simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr*; 93:120-4, 1978.
60. Krasnoschecoff NM. Rotura Prematura de Membranas Ovulares, em *Obstetrícia Básica*, Bussamara Neme, cap. 65, pag. 406, Ed. Sarvier, Brasil, 1994.
61. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg*; 32(4): 260-7, 1953.
62. Marrie TJ, Campbell GD, Walker DH, Low DE. Pneumonia. In *Harrison's Principles of Medicine*. 16a. ed. New York: McGraw Hill, 2005. p. 1528.
63. Weinberger SE, Drazen JM. Disturbances of respiratory function. In *Harrison's Principles of Medicine*. 16a. ed. New York: McGraw Hill, 2005. p. 1504.
64. Light RW. Disorders of the pleura, mediastinum, diaphragm, and chest wall. In *Harrison's Principles of Medicine*. 16a. ed. New York: McGraw Hill, 2005. p. 1568
65. Garros D. Laringite pós extubação: respirando aliviados? *J Pediatr (Rio J.)*; 77(3): 157-8, 2001.
66. World Health Organization. Thermal protection of the newborn: a practical guide. Geneva: World Health Organization: 17-22, 1997.
67. Facchini FP, Mezzacappa MA, Rosa IRM, Mezzacappa FF, Aranha Netto A, Marba STM. Acompanhamento da icterícia neonatal em recém nascidos de termo e prematuros tardios; *J Pediatr (Rio J.)* 2007; 83(4):313-8.
68. Falcão MC, Deutsch AD. Hipoglicemia Neonatal. In: Troster EJ, Carvalho WB, Bousso A, organizadores *Algoritmos em Terapia Intensiva Pediátrica, Neonatologia e*

- Emergências Pediátricas (edição revista e atualizada). Cap. 139. Rio de Janeiro: Ed. Atheneu, 2010. p. 641.
69. Jácomo AJ, Joaquim MCM, Lisboa AMJ. Em “Assistência ao Recém-Nascido-Normas e Rotinas”, terceira edição, Editora Atheneu, 1998.
  70. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. The Management of Severe Pre-Eclampsia/Eclampsia. Guideline No. 10 (A), março 2006, revisada em 2010.
  71. Behle I. Parto Prematuro Terapêutico: Indução, em *Obstetrícia Básica*, de Bussâmara Neme, cap. 106, pag. 698, Ed. Sarvier, Brasil, 1994.
  72. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States National Reference for Fetal Growth. *Obstet Gynecol*; 87(2): 163-8, 1996 Feb.
  73. Goldenberg RL, Nelson KG, Davis RO, Koski J. Delay in delivery: influence of gestational age and the duration of delay in perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 1984; 64:480-4.
  74. De Palma RT, Leveno KJ, Kelly MA, Sherman ML, Carmody TJ. Birth weight threshold for postponing preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167(4):1145-9.
  75. Buchanan SL, Crowther CA, Levett KM, Middleton P, Morris J. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks’ gestation for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. The Cochrane Library 2010; 03:CD004735. DOI: 10.1002/14651858.CD004735.pub3
  76. van der Ham DP, Vijgen SMC, Nijhuis JG, van Beek JJ, Opmeer BC, Mulder ALM, et al. Induction of labour versus expectant management in women with preterm prelabour rupture of membranes between 34 and 37 weeks: A randomized controlled trial (PPROMEXIL). *Plos Med* 2012; 9(4):e1001208.
  77. Masoura S, Kalogiannidis K, Margioulas-Siarkou C, Diamanti E, Papouli M, Drossou-Agakidou V, Prapas N, Agorastos T. Neonatal outcomes of late preterm deliveries with pré-eclampsia. *Minerva Ginecologica* 2012; 64(5)
  78. Lewis DF, McCann J, Wang Y, Cormier C, Groome L. Hospitalized late preterm mild preeclamptic patients with mature lung testing: what are the risks of delivery? *J Perinatol* 2009 Jun; 29(6): 413-5.

79. Langenweld J, Broekhuijsen K, van Baaren GJ, van Pampus MG, van Kaam AH, Groen H, et al.; Induction of labor versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia between 34 and 37 weeks gestation (HYPITAT-II): a multicentre, open- label randomized controlled trial. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2011; 11:50. doi:10.1186/1471-2393-11-50.
80. Lisinkova S, Sabr Y, Butler B, Joseph KS. International comparisons of preterm birth: higher rates of late preterm birth are associated with lower rates of stillbirth and neonatal death. *BJOG* 2012; 119:1630-39.
81. Greenland S, Robins J. Ecologic studies - biases, misconceptions, and counterexamples. *Am J Epidemiol* 1994; 139:747-60.

## 8. ANEXOS

---

### *8.1. Anexo 1. Malformações e doenças congênitas utilizadas como critérios de exclusão*

Malformação das vias biliares	Rim multicístico
Hidrocefalia	Válvula de uretra
Hidranencefalia/anencefalia	Displasia renal
Meningocele/meningomielocele	Trissomia do cromossomo 21
Encefalocele	Trissomia do cromossomo 18
Cisto pulmonar	Trissomia do cromossomo 13
Atresia de coanas	Onfalocele
Comunicação interatrial	Gastrosquise
Comunicação interventricular	Hérnia diafragmática
Coartação da aorta	Brida amniótica
Hipoplasia/atresia de artéria pulmonar	Síndrome de Potter
Hipoplasia/atresia aórtica	Teratoma
Drenagem anômala	Higroma cístico
Hipoplasia de ventrículo esquerdo	Transfusão feto-fetal
Tetralogia de Fallot	Deficiência de G6PD
Persistência do canal arterial	Sífilis
Atresia de esôfago	Toxoplasmose
Atresia anorretal	Rubéola
Vício de rotação	Citomegalovírus
Rim policístico	Herpes

## 8.2. Anexo 2. Ficha da História Neonatal



UNICAMP  
NOME DA MÃE

### HISTÓRIA NEONATAL

		FICHA No.		ANO	
NOME DO RN		HC			
ENDEREÇO (RUA / AV. No., COMPLEMENTO)		HC			
BAIRRO	CIDADE	UF	CEP		
TELEFONE	NASCIMENTO DATA	HORÁRIO	LOCAL <input type="checkbox"/> CO <input type="checkbox"/> CAISM FORA DO CO	<input type="checkbox"/> HC <input type="checkbox"/> OUTRO LOCAL	DATA DE INTERNAÇÃO
<b>DADOS MATERNICOS</b>					
IDADE	ESTADO CIVIL	PROFISSÃO			
COR <input type="checkbox"/> BRANCA <input type="checkbox"/> AMARELA <input type="checkbox"/> NÃO BRANCA <input type="checkbox"/> IGNORADO <input type="checkbox"/> OUTRO				PESO HABITUAL Kg	PESO ATUAL Kg
INSTRUÇÃO <input type="checkbox"/> NENHUMA <input type="checkbox"/> 1o. GRAU INCOMPLETO <input type="checkbox"/> 1o. GRAU COMPLETO <input type="checkbox"/> 2o. GRAU <input type="checkbox"/> SUPERIOR <input type="checkbox"/> IGNORADO					
NÚMERO DE GESTAÇÕES	PARTOS	CESÁREAS	ABORTOS	FILHOS VIVOS	NATIMORTOS
					GEMELAR ANTERIOR? <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
<b>BREVE RESUMO DAS GESTAÇÕES E FILHOS ANTERIORES</b>					
<b>AMAMENTAÇÃO DOS FILHOS ANTERIORES</b>					
<b>MORBIDADE MATERNA ANTES OU DURANTE A GESTAÇÃO</b>					
<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO		<input type="checkbox"/> HIPERTENSÃO ARTERIAL CRÔNICA, DESDE QUE IDADE?			
<input type="checkbox"/> HIPERTENSÃO NA GESTAÇÃO, DESDE QUANDO?		<input type="checkbox"/> INFECÇÃO URINÁRIA, QUANDO?			
<input type="checkbox"/> INFECÇÃO CRÔNICA, QUAL?		OUTRA			
<input type="checkbox"/> DIABETES, QUE TIPO?					
<b>MEDICAÇÕES NA GESTAÇÃO ATUAL</b>					
<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO		<input type="checkbox"/> SIMPATICOMIMÉTICO			
<input type="checkbox"/> ANTI HIPERTENSIVO		OUTRA			
<input type="checkbox"/> CORTICÓIDE					
<b>HÁBITOS / VICIOS</b>					
<input type="checkbox"/> FUMO		OUTRO			

156794 - CAISM - 98021 - set/98

<b>GESTAÇÃO ATUAL</b>			
PRÉ NATAL	INÍCIO	No. DE CONSULTAS	LOCAL
<input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> SIM	MÊS		
DATA ÚLTIMA MENSTRUÇÃO	DPP	AMENORRÉIA	TRABALHO DE PARTO PREMATURO QUANDO ?
		SEMANAS DIAS	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO

<b>INVESTIGAÇÕES</b>	
TIPO SANGUÍNEO Rh	COOMBS INDIRETO
ECOGRAFIA EM	IG ATUALIZADA SEMANAS OBSERVAÇÕES
ECOGRAFIA EM	IG ATUALIZADA SEMANAS OBSERVAÇÕES
CARDIOTOCOGRAFIA EM	OBSERVAÇÕES
DOPPLERFLUXOMETRIA EM	OBSERVAÇÕES
AMNIOCENTESE EM	OBSERVAÇÕES
CORDOCENTESE EM	OBSERVAÇÕES
PROCEDIMENTO FETAL EM	OBSERVAÇÕES
VDRL EM	VDRL EM
<input type="checkbox"/> NEGATIVO <input type="checkbox"/> POSITIVO	<input type="checkbox"/> NEGATIVO <input type="checkbox"/> POSITIVO
OUTRAS	

**RESUMO DA EVOLUÇÃO DA GESTAÇÃO ATUAL**

---



---



---

<b>TRABALHO DE PARTO</b>			
<input type="checkbox"/> ESPONTÂNEO <input type="checkbox"/> INDUZIDO <input type="checkbox"/> NÃO ENTROU EM TRABALHO	DATA	HORÁRIO	DURAÇÃO h
DROGAS			

<b>RUPTURA DE BOLSA</b>			
ESPONTÂNEA	ARTIFICIAL	DATA	HORA
			DURAÇÃO h

<b>ANESTESIA</b>	
<input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> SIM	TIPO
	<input type="checkbox"/> EPIDURAL <input type="checkbox"/> RAQUIDIANA <input type="checkbox"/> GERAL <input type="checkbox"/> PUDENDA <input type="checkbox"/> OUTRA

<b>TIPO DO LÍQUIDO AMNIÓTICO</b>		<b>APRESENTAÇÃO</b>	
<input type="checkbox"/> CLARO <input type="checkbox"/> MECÔNIO <input type="checkbox"/> HEMORRÁGICO <input type="checkbox"/> PURULENTO	<input type="checkbox"/> CEFÁLICA <input type="checkbox"/> PÉLVICA <input type="checkbox"/> OUTRA		

<b>TIPO DE PARTO</b>		<b>INDICAÇÃO</b>	
<input type="checkbox"/> VAGINAL <input type="checkbox"/> CESÁREA	<input type="checkbox"/> SOFRIMENTO FETAL <input type="checkbox"/> DCP <input type="checkbox"/> DPP <input type="checkbox"/> PATOLOGIA MATERNA	QUAL?	
<input type="checkbox"/> FÓRCEPS	<input type="checkbox"/> CESÁREA ANTERIOR <input type="checkbox"/> PÉLVICO/CÓRMICO <input type="checkbox"/> PLACENTA PRÉVIA <input type="checkbox"/> OUTROS		

**RESUMO DA EVOLUÇÃO DO TRABALHO DE PARTO**

---



---



---

PESO DA PLACENTA	CARACTERÍSTICAS
g	
CORDÃO UMBILICAL	OBSERVAÇÕES
<input type="checkbox"/> 2A + 1V <input type="checkbox"/> 1A + 1V	

**DIAGNÓSTICOS**  SIM  NÃO

**SÍNDROMES ICTÉRICAS**

**BILIRRUBINA DIRETA**

- HEPATITES
- HEPATITE TRANSINFEC.
- COLESTASE MULTIFATORIAL
- SÍNDROME BILE ESPESSA
- MALFORMAÇÕES

OUTRA

**BILIRRUBINA INDIRETA**

**NÃO HEMOLÍTICA**

- JEJUM PROLONGADO
- BAIXA INGESTA
- POLICITEMIA
- INDETERMINADA
- FISIOLÓGICA

OUTRA

**HEMOLÍTICA**

- INCOMPATIBILIDADE Rh
- INCOMPATIBILIDADE ABO

OUTRA

**SÍNDROMES HEMATOLÓGICAS**

**S. HEMORRÁGICAS**

- DEFICIT FATORES VIT K
- DEFICIT OUTROS FATORES
- CIVD
- PLAQUETOPENIAS

OUTRA

**ANEMIAS**

- FISIOLÓGICA
- HEMOLÍTICA
- PERDA SANGÜÍNEA
- ESPOLIAÇÃO
- TRANSF. FETO/FETO/MÃE

OUTRA

**OUTRAS PATOLOGIAS**

- POLICITEMIA
- DEFICIÊNCIA G6PD

OUTRA

**DISTÚRBIOS METABÓLICOS**

- HIPOGLICEMIA
- HIPOKALEMIA
- HIPONATREMIA
- HIPOCALCEMIA
- HIPOMAGNESEMIA

- HIPOTERMIA
- DESIDRATAÇÃO
- ACIDOSE
- OSTEOPENIA

- HIPERGLICEMIA
- HIPERKALEMIA
- HIPERNATREMIA
- HIPERCALCEMIA
- HIPERMAGNESEMIA

- HIPERTEMIA
- HIPERIDRATAÇÃO
- ALCALOSE

OUTRA

**TRAUMA OBSTÉTRICO**

- FRATURAS  CLAVÍCULA  ÚMERO  FEMUR

- OUTROS  CÉFALO HEMAT.  LESÃO CUTÂNEA  PARALISIA BRAQUIAL

OUTRA

OUTRA

**DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS**

- D. MEMBR. HIALINA
- TAQ. TRANSITÓRIA
- HIPERT. PULMONAR
- ASPIR. MECÔNIO
- OUTRA S. ASPIRAT.

- PULMÃO ÚMIDO
- PNEUMOTÓRAX
- PNEUMOMEDIASTINO
- D. PULM. CRÔNICA
- BRONCODISPLASIA

- PNEUMONIA
- ATELECTASIA
- LARING. PÓS TUBO
- ENFISEMA INTERST

OUTRA

**MALFORMAÇÕES**

- CISTO PULMONAR
- HIPOPLASIA PULMONAR
- ATRESIA COANAS

OUTRA

**DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS**

**MALFORMAÇÕES**

- ANEN/HIDRANENCEF.
- CISTO CEREBRAL
- MENINGO/MELOMEN.
- ENCEFALOCELE
- CONVULSÕES
- HEMORRAGIA SNC
- HIDROCEFALIA

- ANOXIA NEONATAL SEM EHI
- LEUCOMALACIA
- EDEMA CEREBRAL
- ENCEF. HIPÓXICO ISQ
- DEPRES. DROGA
- S. BEBE HIPOTÓN.
- S. HIPEREXCITAB.

OUTRA

**PARESIA / PARALISIA**

- PERIFÉRICA
- CENTRAL

OUTRA

**INFECÇÕES**

- MENINGITE
- ENCEFALITE
- VENTRICULITE
- ABSCESSO CEREB.

OUTRA

**SÍNDROME APNÉICA**

- PRIMÁRIA  SECUNDÁRIA

**CAUSA**

**DOENÇAS INFECCIOSAS (ÚLTIMAS LINHAS PARA INFECÇÕES QUE SE REPETEM)**

**CRÔNICA CONGÊNITA**

- SÍFILIS
- TOXOPLASMOSE
- RUBÉOLA
- CITOMEGALOVIRUS
- HERPES
- MÃE HIV POSITIVO

OUTRA

**ANOTAR NAS INFECÇÕES ADQUIRIDAS (E) EXTRA (I) INTRA ÚTERO**

- SEPSIS
- RESPIR.
- SNC
- TGI
- ITU
- CUTÂNEA
- CARDIOV.
- OSTEOART
- OCULAR
- ONFALITE
- HEPÁTICA

OUTRA

**DISTÚRBIOS CARDIOVASCULARES**

<input type="checkbox"/> HIPOTENSÃO	<input type="checkbox"/> TAQUI SUPRA VENT.	<input type="checkbox"/> HIPO/ATRESIA PULM	<input type="checkbox"/> MIOCARDITE
<input type="checkbox"/> HIPERTENSÃO	<input type="checkbox"/> EXTRA SISTOLIA	<input type="checkbox"/> HIPO/ATRESIA A <sub>o</sub>	<input type="checkbox"/> ENDOCARDITE
<input type="checkbox"/> CHOQUE CARDIOG.	<input type="checkbox"/> PCA	<input type="checkbox"/> DRENAG. ANÔMALA	<input type="checkbox"/> ISQUEMIA MIOCAR
<input type="checkbox"/> CHOQUE HIPOVOL.	<input type="checkbox"/> CIA	<input type="checkbox"/> HIPOPLASIA VE	<input type="checkbox"/> HIDROPSIA
<input type="checkbox"/> CHOQUE SÉPTICO	<input type="checkbox"/> CIV	<input type="checkbox"/> T. FALLOT	CAUSA _____
<input type="checkbox"/> ICC	<input type="checkbox"/> TRANSPOSIÇÃO GV	<input type="checkbox"/> OUTRA COMPLICAÇÃO	OUTRA _____
<input type="checkbox"/> TAQUI VENTRICULAR	<input type="checkbox"/> COARTAÇÃO A <sub>o</sub>		

**DISTÚRBIOS ENDÓCRINOS**

<input type="checkbox"/> DIABETES MÉLITUS	<input type="checkbox"/> HIPERTIROIDISMO	<input type="checkbox"/> INSUF. SUPRA RENAL	OUTRA _____
<input type="checkbox"/> DIABETES INSÍPIDUS	<input type="checkbox"/> HIPOTIROIDISMO	<input type="checkbox"/> HIPERL. SUPRA RENAL	
<input type="checkbox"/> FILHO DE MÃE DIABÉTICA	<input type="checkbox"/> S. I. H. A. D.		

**PATOLOGIAS DIGESTIVAS**

<input type="checkbox"/> REFLUXO G. E.	<input type="checkbox"/> APENDICITE	<input type="checkbox"/> OCLUSÃO / SEMI ALTA	<input type="checkbox"/> ALERGIA AO LEITE DE VACA
<input type="checkbox"/> ENTEROCOLITE	<input type="checkbox"/> S. MAL ABSORTIVA	<input type="checkbox"/> OCLUSÃO / SEMI BAIXA	<input type="checkbox"/> PERFURAÇÃO INTESTINAL ESPONTÂNEA
<input type="checkbox"/> DIARRÉIA	<input type="checkbox"/> ILEO INFECCIOSO	<input type="checkbox"/> ATRESIA ESÓFAGO	OUTRA _____
<input type="checkbox"/> MONILIASE	<input type="checkbox"/> ILEO PREMATURID.	<input type="checkbox"/> ATRESIA ANO RETAL	
<input type="checkbox"/> PERITONITE	<input type="checkbox"/> BRIDA PÓS CIRUR.	<input type="checkbox"/> VICIO ROTAÇÃO	

**PATOLOGIAS GENITO URINÁRIAS**

<input type="checkbox"/> GENITALIA AMBÍGUA	<input type="checkbox"/> HIRONEFROSE	<input type="checkbox"/> DISPLASIA RENAL	<input type="checkbox"/> ITU
<input type="checkbox"/> INS. PRÉ RENAL	<input type="checkbox"/> RIM POLICÍSTICO	<input type="checkbox"/> HIPOSPÁDIA	<input type="checkbox"/> HIPERT. CLITORIS
<input type="checkbox"/> INS. RENAL	<input type="checkbox"/> RIM MULTICÍSTICO	<input type="checkbox"/> HÉRNIA INGUINAL	<input type="checkbox"/> HIPERTROF. PENIS
<input type="checkbox"/> INS. PÓS RENAL	<input type="checkbox"/> AN. PIELOURETERAL	<input type="checkbox"/> CRIPTORQUIDIA	<input type="checkbox"/> TROMBOSE RENAL
<input type="checkbox"/> S. NEFRÓTICO	<input type="checkbox"/> A. URETEROVESICAL	<input type="checkbox"/> ANORQUIA	
<input type="checkbox"/> INCONT. URINÁRIA	<input type="checkbox"/> VÁLVULA URETRA	<input type="checkbox"/> OUTRA MF	OUTRA _____

**DOENÇAS OCULARES**

<input type="checkbox"/> CONJUNTIVITE	<input type="checkbox"/> HEMORRAGIA CONJ.	<input type="checkbox"/> RETINOPATIA PREM.	OUTRA _____
<input type="checkbox"/> GLAUCOMA CONGÊNITO	<input type="checkbox"/> CATARATA		

**DISTÚRBIOS ORTOPÉDICOS**

<input type="checkbox"/> LUXAÇÃO QUADRIL	<input type="checkbox"/> TORCICOLO CONG.	<input type="checkbox"/> FRATURA	<input type="checkbox"/> ARTRITE
<input type="checkbox"/> CONFIRMADA	<input type="checkbox"/> PÉ TORTO COGÉN.	<input type="checkbox"/> LOCAL	<input type="checkbox"/> OSTEOMIELITE
<input type="checkbox"/> SUSPEITA	<input type="checkbox"/> PÉ TORTO POSICIO.		OUTRA _____

**DOENÇAS CUTÂNEAS**

<input type="checkbox"/> IMPETIGO	<input type="checkbox"/> FLEBITE	<input type="checkbox"/> ICTIOSE	<input type="checkbox"/> NECROSE PELE/SC
<input type="checkbox"/> ECZEMAS	<input type="checkbox"/> CELULITE	<input type="checkbox"/> NEVUS	OUTRA _____

**MALFORMAÇÕES**

<b>CROMOSSOMOPATIA</b>	<input type="checkbox"/> NÃO CROMOSSÔMICA SEQUE.	<input type="checkbox"/> FISSURA BUCAL	<input type="checkbox"/> DISPLASIA ÓSSEA
<input type="checkbox"/> TRISSOMIA 21		<input type="checkbox"/> ONFALOCELE	<input type="checkbox"/> HÉRNIA DIAFRAG.
<input type="checkbox"/> TRISSOMIA 18	<b>ASSOC.</b>	<input type="checkbox"/> GASTROQUISE	<input type="checkbox"/> HÉRNIA UMBILICAL
<input type="checkbox"/> TRISSOMIA 13	<input type="checkbox"/> POLIDACTILIA	<input type="checkbox"/> GERME DENTÁRIO	<input type="checkbox"/> BRIDA AMNIÓTICA
OUTRA _____	<input type="checkbox"/> SINDACTILIA	<input type="checkbox"/> APEN. AURICULAR	<input type="checkbox"/> POTTER
	<input type="checkbox"/> POLI MALFORMADO	<input type="checkbox"/> CUTÂNEA	OUTRA _____

**TUMORES**

<input type="checkbox"/> RENAL	<input type="checkbox"/> TERATOMA	<input type="checkbox"/> OVÁRIO	OUTRO _____
<input type="checkbox"/> SUPRA RENAL	<input type="checkbox"/> HIGROMA	<input type="checkbox"/> HEMANGIOMA CAVER	

**OUTROS DIAGNÓSTICOS NÃO CODIFICADOS**


---



---



---



---



---

ALTA HOSPITALAR	DATA	ÓBITO ?	HORÁRIO	NECRÓPSIA ?
<input type="checkbox"/> VIVO <input type="checkbox"/> MORTO <input type="checkbox"/> TRANSFERIDO		<input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> SIM		<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO

156794 (8) - CAISM - 98021 - set/98

### 8.3. Anexo 3. Lista de variáveis solicitadas para análise de dados

- 1) Número do prontuário ..... \_\_\_\_\_
- 2) Idade gestacional em semanas completas ..... \_\_\_\_ | \_\_\_\_
- 3) Rotura prematura de membranas: ..... sim \_\_\_\_ não \_\_\_\_
- 4) Trabalho de parto espontâneo: ..... sim \_\_\_\_ não \_\_\_\_
- 5) Interrupção da gestação por indicação médica: ..... sim \_\_\_\_ não \_\_\_\_
- 6) Síndrome hipertensiva materna: ..... sim \_\_\_\_ não \_\_\_\_
- 7) Diabetes materno: ..... sim \_\_\_\_ não \_\_\_\_
- 8) Outra doença materna: ..... sim \_\_\_\_ não \_\_\_\_
- 9) Crescimento fetal restrito: ..... sim \_\_\_\_ não \_\_\_\_
- 10) Sexo do recém-nascido: ..... masc \_\_\_\_ fem \_\_\_\_
- 11) Morte neonatal: ..... sim \_\_\_\_ não \_\_\_\_
- 12) Taquipneia transitória: ..... sim \_\_\_\_ não \_\_\_\_
- 13) Doença da membrana hialina: ..... sim \_\_\_\_ não \_\_\_\_
- 14) Hipertensão pulmonar: ..... sim \_\_\_\_ não \_\_\_\_
- 15) Síndrome de aspiração meconial: ..... sim \_\_\_\_ não \_\_\_\_
- 16) Pneumonia neonatal: ..... sim \_\_\_\_ não \_\_\_\_
- 17) Pneumotórax neonatal: ..... sim \_\_\_\_ não \_\_\_\_
- 18) Laringite pós-intubação: ..... sim \_\_\_\_ não \_\_\_\_
- 19) Broncodisplasia neonatal: ..... sim \_\_\_\_ não \_\_\_\_
- 20) Atelectasia neonatal: ..... sim \_\_\_\_ não \_\_\_\_
- 21) Sepses neonatal: ..... sim \_\_\_\_ não \_\_\_\_
- 22) Icterícia neonatal: ..... sim \_\_\_\_ não \_\_\_\_
- 23) Hipoglicemia neonatal: ..... sim \_\_\_\_ não \_\_\_\_
- 24) Hipocalcemia neonatal: ..... sim \_\_\_\_ não \_\_\_\_
- 25) Hipotermia neonatal: ..... sim \_\_\_\_ não \_\_\_\_
- 26) Hemorragia do sistema nervoso central: ..... sim \_\_\_\_ não \_\_\_\_
- 27) Convulsões neonatais: ..... sim \_\_\_\_ não \_\_\_\_
- 28) Índice de Apgar no primeiro minuto: ..... \_\_\_\_
- 29) Índice de Apgar no quinto minuto: ..... \_\_\_\_
- 30) Idade da mãe em anos completos: ..... \_\_\_\_

- 31) Mãe com parceiro: .....sim\_\_\_ não\_\_\_
- 32) Infecção urinária materna: .....sim\_\_\_ não\_\_\_
- 33) Hábito de fumar: .....sim\_\_\_ não\_\_\_
- 34) Realização de pré-natal: .....sim\_\_\_ não\_\_\_
- 35) Número de partos anteriores: ..... \_\_\_ | \_\_\_
- 36) Data do parto: ..... \_\_\_ | \_\_\_ - \_\_\_ | \_\_\_ - \_\_\_ | \_\_\_ | \_\_\_ | \_\_\_
- 37) Data da alta do recém-nascido: ..... \_\_\_ | \_\_\_ - \_\_\_ | \_\_\_ - \_\_\_ | \_\_\_ | \_\_\_ | \_\_\_
- 38) Tipo de parto:..... vaginal\_\_\_ (normal ou fórcepe)\_\_\_ cesárea\_\_\_
- 39) Indução do parto .....sim\_\_\_ não\_\_\_

## 8.4. Anexo 4. Parecer CEP n. 1263/2011



053/2011  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

[www.fcm.unicamp.br/fcm/pesquisa](http://www.fcm.unicamp.br/fcm/pesquisa)

CEP, 20/12/11  
(Grupo III)

PARECER CEP: N° 1263/2011 (Este n° deve ser citado nas correspondências referente a este projeto).  
CAAE: 1167.0.146.000-11

### I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: "ASSOCIAÇÃO ENTRE PREMATURIDADE TARDIA E MORBIDADE E MORTALIDADE NEONATAL".

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Luis Carlos Machado Júnior

INSTITUIÇÃO: CAISM/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 05/12/2011

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 20/12/12 (O formulário encontra-se no site acima).

### II – OBJETIVOS.

Estudar a associação entre prematuridade tardia e mortes e complicações neonatais, tomando como base a gestação de termo.

### III – SUMÁRIO.

Pretende-se realizar estudo de coorte retrospectiva com os partos de recém nascidos vivos com 34 ou mais semanas ocorridos no CAISM entre janeiro de 1990 e dezembro de 2010. Levando-se em conta o número de partos na Instituição neste período e as exclusões propostas, estima-se que a população de prematuros tardios estudada será de aproximadamente 2.000 a 3.000 casos. Serão estudadas, além das mortes neonatais, as seguintes complicações: taquipnéia transitória, doença da membrana hialina, hipertensão pulmonar, síndrome de aspiração de mecônio, septicemia, icterícia, hipoglicemia e admissão à unidade de cuidados intensivos. Também será comparada a frequência de prematuridade tardia no período de 1990 a 1999 com o de 2000 a 2010, e também a frequência de prematuros tardios resultantes de interrupções da gestação por indicação médica nos dois períodos. Os dados serão transformados em variáveis categóricas dicotômicas. A associação entre as variáveis será analisada pelo teste de qui quadrado ou pelo teste exato de Fisher quando indicado. Será utilizado como medida de efeito o Odds Ratio. Será realizada análise multivariada com as variáveis de controle através de regressão logística múltipla. Será assumido como significativo o valor de p menor que 0,05.

### IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES.

O projeto apresenta-se bem redigido, com metodologia adequada. Os critérios de inclusão, exclusão dos sujeitos estão bem definidos; cálculo do tamanho amostral e análise estatística muito bem embasados por cálculos estatísticos. Foi solicitada dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, pois trata-se de estudo retrospectivo e será usado o arquivo eletrônico e eventualmente o prontuário.

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP  
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126  
Caixa Postal 6111

FONE (019) 3521-8936  
FAX (019) 3571-7167



#### V - PARECER DO CEP.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, a dispensa do Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, bem como todos os anexos incluídos na pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

#### VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES.

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e).

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

#### VII – DATA DA REUNIÃO.

Homologado na XII Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 20 de dezembro de 2011.

**Prof. Dr. Carlos Eduardo Steiner**  
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA  
FCM / UNICAMP

## 8.5. Anexo 5. Comprovante de envio do artigo - Prematuridade tardia: revisão da literatura

SAGAS - Mozilla Firefox

Carta aos editores - ... Unicamp - tese Luis ... Hotmail - rstany@... SAGAS Departamento de P...

cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/index.php?whattodo=autor\_artigo\_exibir&idArtigo=0212/13

BuscaPé

Login: machadojunior Português English Español



**SAGAS**  
Sistema de Avaliação e Gerenciamento de Artigos  
Cadernos de Saúde Pública / Reports in Public Health

Início Autor Mensagens Sair

---

**CSP\_0212/13**

Arquivos	Versão 1 [Resumo]
Seção	Revisão
Título	Prematuridade tardia: revisão da literatura
Título corrido	Prematuridade tardia: revisão da literatura
Área de Concentração	Epidemiologia
Palavras-chave	Trabalho de Parto Prematuro, Mortalidade Neonatal, Mortalidade Neonatal Precoce, Mortalidade Infantil, Gravidez de alto risco
Autores	Luis Carlos Machado Junior (Pos-graduando do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp) Renato Passini Júnior (Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp) Izilda Rodrigues Machado Rosa (Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp)

**DECISÕES EDITORIAIS:** [Exibir histórico]

Versão	Recomendação	Decisão	Pareceres	Data de Submissão
1		Em avaliação. Artigo enviado em 31 de Janeiro de 2013.		

© Cadernos de Saúde Pública, ENSP, FIOCRUZ - 2013

## ***8.6. Anexo 6. Comprovante de envio do artigo " Neonatal outcomes of late preterm and early term birth "***

02-01-2013

Luis Carlos Machado Junior, M.D.

Postgraduate student

Department of Obstetrics and Gynecology

Campinas State University (Unicamp) School of Medicine

Department of Obstetrics and Gynecology

Rua Alexandre Benois, 180/101

São Paulo, São Paulo 05729-090 - BRAZIL

machadojunior.lc@gmail.com;machado-maria@uol.com.br

Dear Dr. Machado Junior:

We are pleased to acknowledge receipt of the following manuscript:

Neonatal outcomes of late preterm and early term birth

It has been forwarded for early review and consideration for publication in the International Journal of Gynecology and Obstetrics. When the editorial review is completed we shall inform you of our decision.

You will be able to check on the progress of your paper by logging on to Elsevier Editorial System as an author. The URL is <http://ees.elsevier.com/ijg/>.

Your manuscript will be given a reference number shortly.

We appreciate the opportunity to review this manuscript.

Please proceed to the following link to update your personal classifications and keywords, if necessary:

<http://ees.elsevier.com/ijg/l.asp?i=27204&l=HX7FO7Q6>

Sincerely,

Editorial Office

International Journal of Gynecology and Obstetrics

2011 Impact Factor: 2.045