

## Limite de viabilidade no moderno cuidado intensivo neonatal – análise além da idade gestacional

Limits of viability in the Modern Neonatal Intensive Care - Moving beyond Gestational Age

Márcia Pimentel de Castro<sup>1</sup>  
Marta David Rocha Moura<sup>1</sup>  
Ligia Maria Suppo de Souza Rugolo<sup>2</sup>  
Paulo Roberto Margotto<sup>1</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** analisar a morbimortalidade de prematuros menores que 28 semanas de idade gestacional no moderno cuidado intensivo neonatal relatados pela literatura científica, em busca do limite de viabilidade.

**Metodologia:** pesquisa na base de dados *Medline*, de artigos referentes à sobrevivência e prognóstico de pré-termos extremos com idade gestacional entre 22 e 28 semanas, entre 1997 e 2010, com ênfase para as sequelas maiores como a displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular, retinopatia da prematuridade, leucomalácia periventricular e a enterocolite necrosante. Os descritores utilizados, isoladamente ou em combinação foram *extreme prematurity and intensive care, resuscitation at the limits of viability, neurodevelopmental outcome and extremely low birth weight*

**Resultados:** a idade gestacional a partir da qual mais da metade dos recém-nascidos sobrevive modificou-se de 30-31 semanas na década de 60 para 23-24 semanas na última década. Os prematuros com idade gestacional maior ou igual a 25 semanas ou com peso ao nascer maior ou igual a 600g apresentam maturidade suficiente para sobreviver (taxa de sobrevivência de 60 a 70% em alguns países). Aproximadamente 50% deles não têm evidência de seqüela neurológica grave definida por paralisia cerebral, retardo mental grave, déficit visual e auditivo, ou uma combinação desses desfechos, que comprometem o desenvolvimento em longo prazo. Existe consenso na literatura mundial indicando reanimação e oferta de cuidados intensivos a todos os prematuros a partir de 25 semanas, conduta também adotada nos Estados Unidos. Os recém-nascidos com idade gestacional menor que 23 semanas e peso ao nascer menor que 500g são extremamente imaturos, praticamente sem nenhuma chance de sobreviver livre de seqüelas. Para aqueles com idade gestacional entre 23 e 24 semanas e 6 dias, a sobrevivência e os resultados são ainda muito incertos, constituindo a chamada “zona cinzenta”. Neste caso, a tomada de decisão deve ser baseada numa cuidadosa avaliação de dados pré-natal, idade gestacional, peso e condições clínicas

<sup>1</sup>Escola Superior de Ciências da Saúde-ESCS/FEPECS da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. Brasília-DF, Brasil.

<sup>2</sup>Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho-UNESP. Botucatu-SP, Brasil.

### Correspondência

Márcia Pimentel Castro  
SQSW 300, bloco G, apartamento 206,  
Sudoeste, Brasília-DF. 70673-034, Brasil.  
marciapim1@ig.com.br

ao nascer bem como agravos adquiridos durante a internação em UTI. Dados nacionais da última década indicam que o limite crítico de sobrevivência superior a 50% está em 28 semanas e peso ao nascer 750g, porém, com variação entre os serviços.

**Conclusões:** O grande desafio da perinatologia nos dias atuais é definir um nível de maturidade limítrofe abaixo do qual a sobrevida com qualidade é muito pouco provável. Estimar o prognóstico neurocognitivo em longo prazo é tarefa extremamente difícil, pois envolve definição de “aceitável qualidade de vida” além da necessidade de acompanhamento durante longo período de tempo. Contudo, se ainda não é possível definir um limite seguro de idade gestacional que garanta a sobrevida isenta de comorbidades e/ou seqüelas graves, esforços devem ser direcionados visando o melhor interesse do paciente. Novos estudos podem oferecer informações úteis para definir estratégias perinatais e intervenções necessárias para melhorar o prognóstico de prematuros extremos. Devido a estas incertezas, o envolvimento dos pais no processo decisório antes e após o nascimento e reavaliação contínua da resposta ao tratamento parece ser a conduta médica mais adequada.

**Palavras-chave:** Recém-nascido pré-termo extremo; Morbidade; Sobrevida.

#### **ABSTRACT**

**Objective:** To analyze the morbidity and mortality of infants less than 28 weeks gestational age in the modern neonatal intensive care reported in the scientific literature in search of the limit of viability.

**Methods:** Medline search of articles related to survival and outcomes of newborns extremely preterm infants between 22 and 28 weeks gestational age, between 1997 and 2010, with emphasis on major sequelae such as bronchopulmonary dysplasia, intraventricular hemorrhage, retinopathy of prematurity, periventricular leukomalacia and necrotizing enterocolitis. The descriptors used, either alone or in combination were extreme prematurity, intensive care, resuscitation at the limits of viability, neurodevelopmental outcome and extremely low birth weight

**Results:** The gestational age from which more than half of newborn survives changed from 30-31 in the 60 years to 23-24 weeks in the last decade. Newborns with gestational age greater than or equal to 25 weeks or weighing greater than or equal to 600g have mature enough to survive (survival rate of 60 to 70%). Approximately 50% of the survivors have no evidence of severe neurological disability defined as cerebral palsy, severe mental retardation, hearing and visual impairment, or a combination of that, with long-term damage in neurological development. These infants are mature enough to warrant full resuscitation and intensive care and this practice is even adopted in the United States. Newborns with gestational age <23 weeks gestation and < 500 g birth weight are extremely unlikely, with virtually no chance to survive intact. For infants between 23 and 24 weeks and 6 days, the survival and the outcomes are uncertain and difficult to predict, so they are considered in the “gray zone”. In this case medical decision-making should be based on careful evaluation of Data pre-natal, gestational age, birth weigh, clinical condition at birth and progress during hospitalization. However,

national data indicate that the critical threshold of survival above 50% is between 28 weeks and 750g at birth.

**Conclusions:** The major challenge in perinatology is to define a borderline level of maturity below which survival with quality is very unlikely. However, setting the long-term neurocognitive outcome is extremely difficult because it involves the definition of “acceptable quality of life”. It requires to monitoring these children for a long period of time. As long as it is not possible to define a safe limit of gestation to ensure the survival free of comorbidities and / or serious sequelae, efforts should be directed in the best interest of the patient. Further studies may provide useful information to help shape strategies and perinatal interventions to improve the prognosis of extremely premature newborns. Due to the uncertainty of the prognostic, parental involvement in decision-making before and after birth and continuous reassessment of the patient’s response to intensive care should be the standard of medical conduct.

**Keywords:** Newborn preterm newborn infants; Morbidity; Survival.

## INTRODUÇÃO

Nos últimos 30 anos tem se observado progresso significativo nos cuidados perinatais, o que resultou em melhor sobrevivência de recém-nascidos (RN) prematuros extremos. No entanto, a decisão de iniciar ou prolongar os cuidados intensivos para estes pacientes é controverso. Enquanto em alguns serviços cuidados intensivos são oferecidos a todos os prematuros indistintamente, em outros esta decisão é tomada com base na idade gestacional (IG). Entretanto, considerar exclusivamente a IG pode não ser a melhor escolha. As evidências são limitadas e a determinação da duração da gestação pode variar de acordo com os métodos diagnósticos utilizados. Este fato pode levar a diferentes decisões quanto ao tratamento a ser oferecido. Sabe-se que estimativas da IG baseadas em exames ultrassonográficos apresentam erro de até quatro dias entre 12 e 14 semanas e de até sete dias entre 14 e 22 semanas de gestação<sup>1</sup>.

A IG a partir da qual mais da metade dos recém-nascidos sobrevive modificou-se de 30 a 31 semanas na década de 60 para 23 a 24 semanas na última década<sup>2</sup>. Vários estudos citam limites

cada vez menores de IG bem como de peso ao nascer, de tal forma que alguns centros relatam taxas de sobrevivência de 41% a 48% com 23 semanas e de 20% com 22 semanas<sup>3</sup>. Informações sobre o desenvolvimento neurocognitivo em longo prazo são apresentadas em muitos destes estudos, contudo, existe grande variação entre elas. As explicações incluem diferentes definições adotadas para seqüelas graves, diferenças no tempo de seguimento, bem como fatores sócio-demográficos e genéticos envolvidos. Uma certeza existe: quanto mais recém-nascidos imaturos sobrevivem, mais crianças com desabilidades deverão frequentar serviços de atenção especial à saúde<sup>4</sup>.

A idade gestacional e o peso de nascimento abaixo dos quais os bebês são muito imaturos e a oferta de tratamento intensivo não é razoável parece ser < 23 semanas e < 500g, respectivamente. Os RN ≥ 25 semanas ou com peso ≥ 600g apresentam maturidade suficiente para sobreviver e, em 50% dos casos, sem seqüelas graves no longo prazo. No entanto, para RN com IG entre 23 e 24 semanas e 6 dias e peso ao nascer entre 500 e 599g, tanto

a sobrevida quanto o prognóstico são altamente incertos. Neste grupo da chamada “zona cinzenta” o limite entre a autonomia do paciente ou de seus familiares e a futilidade do tratamento é muito estreito e as decisões quanto à conduta a ser adotada é mais complexa<sup>5</sup>.

Diante desse cenário, o *Neonatal Research Network of the National Institute of Child Health and Human Development* – EUA realizou um estudo de coorte envolvendo 19 centros, entre janeiro de 1998 e dezembro de 2003. Foram selecionados 4446 RN com IG entre 22 e 25 semanas, que foram acompanhados até a idade corrigida de 18 a 22 meses. Dos 4192 RN cujo desfecho pode ser analisado (94% dos RN incluídos inicialmente no estudo), 49% morreram; 61% morreram ou apresentavam seqüela grave e 73% morreram ou apresentaram algum tipo de seqüela. Conforme esperado, os piores resultados foram obtidos em RN com menor IG, de tal forma que 95% dos RN com 22 semanas morreram e 98% morreram ou apresentaram seqüelas graves. Estes resultados foram melhores com o aumento da IG, a saber: 74% e 84% para RN com 23 semanas; 44% e 57% para RN com 24 semanas e 25% e 38% para RN com 25 semanas, respectivamente. Os autores sugerem que outros quatro fatores, além da IG, sejam considerados na avaliação do prognóstico neonatal: gênero, exposição ou não ao corticóide pré-natal, gestação única ou múltipla e peso ao nascer, pois para uma mesma faixa de IG, os desfechos podem ser diferentes de acordo com a presença de fatores de risco. Dessa forma, a tomada de decisão em relação ao tratamento seria menos arbitrária, mais individualizada, transparente e melhor justificada do que quando baseada exclusivamente na IG<sup>1</sup>.

O Comitê do Feto e Recém Nascido da Academia Americana de Pediatria reconhece o dilema surgido com o avanço tecnológico nos cuidados intensivos neonatais, particularmente quando o prognóstico é muito sombrio. Ressalta que é possível manter vivos por um longo período de tempo pacientes terminais, gravemente enfermos ou extremamente prematuros. O resultado desse tratamento “intensivo” é que a morte pode estar sendo prolongada ou crianças podem estar sobrevivendo com problemas neurológicos e com seqüelas extremamente graves. Os pais e a equipe de saúde enfrentam esse dilema com frequência - continuar ou não a oferecer tratamento intensivo, especialmente quando o prognóstico futuro não pode ser determinado com absoluta segurança. Nessas circunstâncias não há distinção ética entre não iniciar

ou suspender o suporte avançado de vida. Desta forma, o Comitê orienta que a decisão deve ser tomada com base nos melhores dados disponíveis referentes à maturidade fisiológica do recém-nascido, condição clínica apresentada, incluindo malformação congênita grave ou complicações adquiridas durante a internação e a probabilidade de morte ou de seqüelas graves. De maneira sistemática, recomenda quatro elementos-chave para a abordagem do tema: (1) comunicação franca entre a equipe de saúde e os pais, no que se refere ao estado clínico do recém-nascido, seu prognóstico e as opções de tratamento; (2) inclusão dos pais no processo de tomada de decisão; (3) continuidade na oferta de conforto, mesmo quando cuidados intensivos não são mais recomendados e (4) tomada de decisão guiada primariamente pelo melhor interesse da criança<sup>6</sup>.

Sabe-se que o tema é complexo e requer abordagem cuidadosa, não apenas a elaboração de uma rotina rígida ou de um protocolo a ser seguido universalmente. Por isso, vários estudos têm sido realizados em diferentes países e continentes, considerando particularidades culturais e regionais, além dos recursos tecnológicos disponíveis e conhecimento científico atualizado.

Um estudo de base populacional realizado no Reino Unido e Irlanda em 1995 e publicado em 2000 - *The EPICure Study* – teve como objetivo avaliar a evolução e desfecho de todos os nascidos vivos menores que 26 semanas de idade gestacional em 276 maternidades. Um total de 4004 nascimentos foi registrado, mas apenas 811 (20%) foram admitidos em UTI. A sobrevida até a alta hospitalar foi de 39% (n=314), porém, 62% desses RN apresentavam seqüelas, tais como: um ou mais cistos cerebrais com ou sem hidrocefalia, retinopatia da prematuridade (ROP) tratada ou dependência de oxigênio com 40 semanas. Estes três marcadores de morbidade foram considerados importantes antecedentes para a ocorrência de limitações graves no futuro. A frequência de morbidade entre os sobreviventes pode ter sido influenciada pela decisão de suspender o tratamento em 55% dos RN que evoluíram para o óbito, embora este tivesse sido o desfecho, independente da oferta ou não de cuidados intensivos. Como esperado, a sobrevida esteve diretamente relacionada ao aumento da IG, sendo de 11% para 23 semanas (95% IC: 7.0-15); 26% para 24 semanas (95% CI: 22-31) e 44% para 25 semanas (95%, IC: 39-49). Os cuidados intensivos foram oferecidos em 137 Unidades Neonatais e apenas oito delas tiveram

mais do que cinco sobreviventes, ressaltando-se a importância de estudos multicêntricos para avaliar sobrevida e morbidade neste grupo de prematuros extremos. Algumas variáveis tiveram associação significativa com óbito, tais como: sexo masculino, corioamnionite, ausência de esteróide pré-natal, bradicardia persistente no quinto minuto de vida, hipotermia e índice prognóstico elevado à admissão, conforme critérios estabelecidos pelo *Clinical Risk Index for Babies* (CRIB)<sup>7</sup>.

Dentre os sobreviventes da coorte EPICure, 17% apresentaram leucomalácia cística e/ou hidrocefalia; 14% receberam tratamento com laser ou crioterapia para ROP e 51% necessitaram de oxigênio suplementar com 40 semanas de idade pós-menstrual. Fatores como a demora maior que 24 horas para admissão em UTI e a não administração de esteróide antenatal estiveram associados com as anormalidades mais graves. Prematuridade extrema foi fator preditivo apenas para ROP. Entre os fatores associados à dependência de oxigênio, os autores destacaram: as mais baixas IG, mãe muito jovem, tocólise, hipotermia, escore CRIB elevado e terapia com surfactante, este último provavelmente por ter possibilitado maior sobrevida nesse grupo de pacientes. Vale ressaltar que de acordo com dados publicados em literatura científica desde o início da década de 90, a sobrevida e a morbidade de prematuros extremos são muito variáveis; assim, os RN com IG de 25 semanas podem apresentar sobrevida entre 35% e 79% e taxas de seqüelas graves entre 12% e 35%, destacando a importância dos estudos de seguimento<sup>7</sup>.

Com base no estudo EPICure<sup>7</sup>, a Academia Americana de Pediatria<sup>8</sup> sugere que, devido a grande probabilidade de morte precoce e a inaceitável morbidade presente entre os raros sobreviventes, a reanimação não está indicada para RN com IG < 23 semanas, ao passo que está invariavelmente indicada para os maiores de 25 semanas. Entre estes limites de IG está a chamada zona cinzenta e nesta situação a vontade dos pais deve ser respeitada. No entanto, para a tomada de decisão, é de extrema importância que os pais recebam informação clara, facilmente compreensível, atualizada e consistente. O diálogo com os pais deve incluir a chance de sobrevida do RN bem como a chance de sobrevida livre de seqüela ou sem seqüelas graves, com base em dados locais e regionais.

Os dados do estudo EPICure, aumentaram a preocupação dos neonatologistas com o prognóstico de prematuros e mostraram a necessidade

de mais estudos focalizando a realidade dos diferentes serviços. No entanto, dados de centros isolados a respeito de limites de viabilidade ainda são raros. Kutz, et al.<sup>9</sup> compararam os desfechos descritos no EPICure aos resultados obtidos em um único centro terciário de cuidados intensivos neonatais na Alemanha – University Hospital Essen, Germany - de janeiro de 2000 a junho de 2004. No estudo foram incluídos todos os nascidos vivos com IG entre 22+0 e 25+6 pela data da última menstruação (DUM) ou ecografia precoce. De acordo com o *German Guidelines*, os prematuros com IG > 24 semanas devem receber suporte avançado; para aqueles com IG de 23+0 a 23+6, todo suporte deve ser oferecido, respeitando-se a vontade dos pais e para os < 23 semanas, cuidados intensivos são desencorajados e apenas conforto é recomendado. Dos 83 RN que preencheram os critérios de inclusão, a maioria foi admitida em UTIN (82% e 68% no estudo EPICure,  $p < 0,0001$ ), o percentual de sobreviventes foi maior em comparação aos resultados publicados anteriormente (57% e 26%,  $p < 0,0001$ ); mais bebês sobreviveram sem seqüela grave (41% e 20%,  $p < 0,0001$ ) ou sem qualquer tipo de seqüela (22% e 13%,  $p < 0,0001$ ). No entanto, na faixa de limite de viabilidade (IG de 23 a 24 semanas), o percentual de crianças que sobreviveram sem qualquer tipo de lesão não diferiu em comparação ao estudo EPICure (13% e 9%). Concluindo, a sobrevida de RN com IG < 26 semanas aumentou, porém o estudo avaliou um único centro, em um período cinco a oito anos mais tarde que o estudo EPICure e não houve aumento da sobrevida sem seqüelas na faixa de IG entre 23-24 semanas<sup>9</sup>.

Em estudo observacional realizado na Noruega<sup>10</sup> no período de 1999 a 2000 foram avaliados todos os nascidos vivos com IG entre 22 e 26 semanas completas ou peso ao nascer entre 500g e 999g. Dos 636 nascimentos registrados no período, 174 (27%) corresponderam a nascidos mortos ou óbitos em sala de parto, 86 (14%) foram a óbito na UTI neonatal e 376 (59%) receberam alta hospitalar. Os autores advertem sobre o cuidado necessário ao analisar os dados, pois o risco de ter sido registrado como natimorto ou de não ter recebido reanimação aumentou quando a IG era inferior a 25 semanas. Não houve sobrevida entre os prematuros menores que 23 semanas de gestação. Conforme esperado, a sobrevida aumentou progressivamente com o aumento da IG para aqueles admitidos em UTIN, a saber: 39%, 60%, 80%, 84% e 93% a partir de 23 até 27 semanas, respectivamente. A necessidade de venti-

lação mecânica reduziu drasticamente com o aumento da IG (de trinta e sete dias para IG de 23 semanas até três dias para IG de 27 semanas), assim como o uso de oxigênio com 36 semanas de idade pós-menstrual (de 67% para 3%). A proporção de RN com ROP e necessidade de crioterapia foi de 33% para RN com 23 semanas e 0% para os maiores que 25 semanas de gestação. Hemorragia intraventricular (HIV) grave (grau > II) foi observada em 6% e leucomalácia em 5% dos sobreviventes, independente da IG. A proporção de sobreviventes sem seqüelas neurológicas graves ou morbidade pulmonar foi de 44% para os RN maiores de 23 semanas e 86% para aqueles com 27 semanas. Os autores concluíram que, à exceção da ROP, as taxas de morbidade não foram maiores nas IG mais baixas, possivelmente devido à maior aceitação de suspensão do tratamento nos mais imaturos. O melhor prognóstico observado neste estudo em comparação ao estudo *EPICure*, pode ser consequência do intervalo de tempo entre ambos (quatro a cinco anos) quando diferentes abordagens frente a prematuros extremos já eram adotadas, além do melhor manejo desses pacientes em geral<sup>10</sup>.

O estudo MOSAIC - *Models of Organising Access to Intensive Care for very preterm births*<sup>11</sup> avaliou a mortalidade de uma coorte de prematuros extremos acompanhados até a alta hospitalar ou óbito, em dez regiões da Europa, durante o ano de 2003. Todos os partos com IG entre 22 e 31 semanas e 6 dias foram analisados, tendo como desfechos de interesse: morte antes e durante o trabalho de parto, morte após a admissão na UTI neonatal e sobrevida até a alta. Os resultados da coorte estudada foram apresentados por região e por desfecho. Foram selecionados três grupos de IG: 22-23 semanas, 24-27 semanas e 28-31 semanas de gestação. Não houve diferença significativa entre as regiões quanto à média de IG, peso ao nascer, sexo e idade materna. A sobrevida à alta foi de 89,5%, variando entre 74,8% e 93,2%. De acordo com as faixas de IG consideradas, a sobrevida foi menor que 2% para os < 24 semanas, 58,2% para aqueles entre 24 e 27 semanas e de 92,4% entre 28 e 31 semanas. Dentre os RN com IG de 24 a 27 semanas a mortalidade antes da alta da UTI neonatal foi de 52%, variando de 30,7% a 72,6% nas diferentes regiões. Como esperado, a faixa de maior IG apresentou melhor desfecho, com apenas 16,5% de óbito. Entre os fetos com IG de 22 a 23 semanas que estavam vivos no início do trabalho de parto, menos que 50% nasceram vivos e destes, menos da metade foi admitida em UTI

neonatal. Diferenças menos significativas foram encontradas no grupo de RN com IG entre 24 e 27 semanas, embora variações regionais tenham sido descritas, com menor número de admissões em UTI na Holanda e na França, em comparação à Alemanha<sup>11</sup>.

A maior contribuição deste estudo foi ter mostrado a importância de uma análise cuidadosa dos desfechos no grupo de prematuros extremos, considerando-se a heterogeneidade e a forma de apresentação dos dados. Isso prejudica a comparação internacional e até mesmo a comparação de resultados obtidos em um mesmo país. Enquanto em determinadas regiões do estudo MOSAIC existem políticas de rastreamento de fetos portadores de anomalias congênitas e práticas de interrupção precoce da gestação, em outras, como na Itália, isto não acontece. Os autores recomendam que os partos prematuros determinados pela presença de anomalias congênitas sejam tratados separadamente e excluídos de qualquer análise comparativa de resultados entre os diferentes países. Outro aspecto importante é a divisão por faixas de IG, que permite a comparação mais apropriada entre os grupos e análise do impacto de cada faixa de IG na mortalidade perinatal. Vale ressaltar que, enquanto a definição da Organização Mundial de Saúde para determinação do período perinatal, ou seja, a partir de 22 semanas, é adotada na maioria das regiões participantes, no Reino Unido o registro de nascidos mortos é feito a partir de 24 semanas, na Dinamarca com 28 semanas, na Itália o ponto de corte é 180 dias de gestação e na Alemanha, considera-se o peso ao nascer maior ou igual a 500g. Esses diferentes conceitos podem afetar diretamente os resultados, de tal forma que as políticas de cada serviço, as decisões baseadas em critérios éticos, o respeito à decisão dos pais e as atitudes individuais do médico devem ser considerados. Um exemplo disto é o fato de nenhum RN abaixo de 24 semanas e apenas 64,6% dos RN com IG entre 24 e 27 semanas terem sido admitidos em UTI neonatal na Holanda, enquanto que nos demais países, a média de admissões nessas faixas de idade gestacional foi de 25,8% e 87,7%. Do mesmo modo, a alta taxa de mortalidade para os menores de 28 semanas nos Países Baixos reflete um consenso regional de não atuar ativamente em prematuros extremos<sup>11</sup>.

Em estudo de coorte realizado na Austrália e Nova Zelândia os fatores de risco pré e perinatal para mortalidade intra-hospitalar de prematuros < 32 semanas ou peso ao nascer < 1500g foram in-

investigados. Os autores desenvolveram um modelo baseado em variáveis pré-natais, capaz de estimar a mortalidade de pacientes internados em vinte e nove Unidades de Cuidados Intensivos que compõem o ANZNN (*Australian and New Zealand Neonatal Network*)<sup>12</sup>. Os dados foram coletados entre 1998-9 e validados em 2000-1. Prematuridade foi o principal fator de risco para mortalidade, de tal forma que recém-nascidos com IG de 25 semanas tiveram chance trinta e duas vezes maior de morrer do que aqueles com IG de 31 semanas. Baixo peso para IG teve efeito semelhante: quanto maior a restrição de crescimento intra-uterino, maior o risco de morte. Crianças com peso ao nascer abaixo do percentil 3 apresentaram risco de óbito oito vezes maior quando comparados àqueles com peso ao nascer entre o percentil 25 e 75. Sexo masculino também aumentou o risco de óbito (OR 1.55, 95% IC 1.31 a 1.82). Ao contrário, hipertensão materna durante a gestação teve efeito protetor (OR 0,46, 95% IC 0,36 a 0,50). A análise sobre mortalidade ficou restrita a maiores que 24 semanas, por ser essa a idade gestacional limite para admissão em UTI neonatal na maioria dos serviços neonatais daqueles países, a fim de evitar interferências nos resultados secundárias a diferentes políticas de reanimação adotadas.

Foram registrados 5713 nascimentos entre 1998-9, dos quais 390 (6,8%) morreram durante a internação hospitalar. O peso médio ao nascer foi 1230g e a IG foi 29 semanas. Foram analisados 5898 RN na coorte de validação, nascidos em 2000-1 com peso médio de 1240g e IG de 29 semanas, dos quais 373 (6,3%) evoluíram para óbito. Parto prematuro ou óbito perinatal prévios, ruptura prematura de membranas (>24h), trabalho de parto prematuro, hemorragia peri-parto, uso de corticóide pré-natal, parto gemelar, idade materna e tipo de parto não se associaram ao óbito. As variáveis que aumentaram significativamente o risco de morte foram: sexo masculino, IG mais baixa, RN pequeno ou grande para a idade gestacional, Apgar de 1.º minuto < 4, etnia materna, apresentação pélvica, nascimento em outros serviços, e sofrimento fetal. Hipertensão materna (gestacional ou crônica) teve efeito protetor que permaneceu na análise multivariada. Apgar de 1 minuto baixo foi significativo na análise multivariada (OR 2,33 95% IC 1,85-2,95), no entanto foi excluído do escore proposto pelos autores devido à subjetividade e forte relação com IG (Apgar de primeiro minuto menor que 4 aumentou de 11% em RN com 31 semanas até 37% em RN com 25 semanas). Em

alguns modelos prognósticos disponíveis o peso ao nascer aparece como uma variável a ser considerada. Os autores reconhecem que peso é um dado de fácil obtenção e acurado, mas apresenta como desvantagem o fato de refletir não apenas a maturidade fetal como também o crescimento relacionado à maturidade. A vantagem de se usar apenas a IG é que ela representa exclusivamente a maturidade fetal. O modelo final proposto para o prognóstico incluiu: IG, sexo masculino, classificação do peso para IG e hipertensão na gravidez. As variáveis: IG, sexo masculino e classificação do peso para IG foram também fatores de risco para outros desfechos, como doença pulmonar crônica e retinopatia da prematuridade<sup>12</sup>.

É evidente que a progressiva melhora na sobrevivência de RN cada vez mais prematuros e a taxa relativamente constante de desfechos graves indicam que o número absoluto de crianças com graves seqüelas secundárias ao nascimento prematuro está crescendo em todo o mundo<sup>13</sup>. As seqüelas “leves” tornam-se mais aparentes à medida que a criança cresce e não são menos preocupantes. Particularmente, os distúrbios de comportamento e a necessidade de ensino especial durante o período escolar representam importante problema social e econômico. Por outro lado, o número de crianças que sobrevivem sem qualquer seqüela grave é igualmente crescente e mesmo aquelas com paralisia cerebral de grau leve têm experimentado melhor qualidade de vida<sup>14</sup>.

Ainda são poucos os estudos sobre o prognóstico em longo prazo de crianças extremamente prematuras e os resultados encontrados são muito variados, a depender das políticas adotadas em cada serviço. Em 2008, Milligan<sup>15</sup> realizou uma pesquisa com o objetivo de compilar os estudos de base populacional na Europa, que retratavam o desfecho de RN muito prematuros nos últimos vinte e cinco anos. A partir das bases de dados MEDLINE e EMBASE vinte e nove estudos foram encontrados, com coortes de nascidos vivos entre 1983 e 2006. Informação relacionada a desfecho neurológico e cognitivo estava disponível em dezessete deles e o período de acompanhamento variou de dois a dezenove anos. Apenas um estudo (MOSAIC – *Models of Organising Access to Intensive Care for very pre-term births*) incluiu população de mais de um país. A maior parte dos estudos adotou a IG como critério de inclusão e apenas cinco usaram como referência o peso ao nascer. A faixa de IG mais estudada foi de 20 a 31 semanas. Há de se considerar que nem todas as crianças inicialmente incluídas estavam engaja-

das em um programa de acompanhamento em longo prazo, sendo possível admitir maior morbidade neste grupo. Na maioria dos estudos não havia informação suficiente sobre o impacto dessas perdas nos resultados finais. Os estudos foram unânimes em apontar a IG como o fator mais importante associado à mortalidade, embora alguns também tenham considerado o peso ao nascer. Os dados mostraram progressiva redução na mortalidade por faixa de IG ao longo do tempo, exceto para os menores de 24 semanas que tiveram sua mortalidade inalterada no período. Apesar de estar sobrevivendo por um período mais longo, o óbito antes da alta hospitalar foi muito freqüente neste grupo (95%). Ao comparar as coortes de diferentes países observou-se ampla variação nas taxas de mortalidade, o que reflete, segundo o autor, diferentes taxas de prematuridade e políticas de reanimação<sup>15</sup>.

Essa revisão mostrou que definições não padronizadas sobre as sequelas dificultam as comparações, no entanto, foi evidente que as taxas de paralisia cerebral aumentam com o decréscimo da IG, passando de 6 a 9% nos menores de 32 semanas para 16 a 28% nos menores de 26 semanas. A diplegia espástica (44 a 54%) e a quadriplegia (24 a 28%) continuam sendo as mais frequentes. As habilidades cognitivas e a capacidade intelectual também são afetadas e estão mais relacionadas à IG do que a paralisia cerebral. Deficiência visual e perda auditiva foram seqüelas comuns nesta população, com taxas similares de ocorrência entre os estudos. Deficiência visual foi detectada em 10% dos menores que 26 semanas e em apenas 2% dos maiores que 28 semanas. Em geral, pacientes com deficiência visual grave tiveram diagnóstico de ROP durante a internação na UTI neonatal, e esse diagnóstico tornou-se mais frequente à medida que a avaliação oftalmológica de rotina foi instituída. Perda auditiva grave foi um achado menos comum, atingindo 1 a 2% dos menores de 26 semanas e menos que 1% dos maiores de 28 semanas. A incidência de displasia broncopulmonar aumentou à medida que a mortalidade diminuiu. Entre os sobreviventes, aqueles com diagnóstico de displasia apresentaram maior incidência de doenças respiratórias na idade escolar e provas de função pulmonar alteradas, quando comparados àqueles que não tiveram esse diagnóstico<sup>15</sup>.

Recente estudo de base populacional desenvolvido na Suécia, avaliou a sobrevida após um ano de todos os prematuros com idade gestacional entre 22 e 26 semanas e 6 dias, no período de 2004-2007. Todos os serviços de obstetria e pediatria

participaram do estudo e não houve perda da coorte. O desfecho de interesse foi sobrevida com 365 dias e a sobrevida sem seqüelas maiores, definidas por: HIV > grau II, ROP > grau II, leucomalácia periventricular, enterocolite necrosante e displasia bronco pulmonar grave. Nos três anos do estudo, foram registrados 1011 pré-termos extremos (< 27 semanas), correspondendo à incidência de 3,3/1000 nascimentos. Destes, 707 nascidos vivos (70%) e 304 natimortos (30%). Na população estudada 55% foram do sexo masculino, 22% nascimentos múltiplos, 16% PIG e 12% malformados. O peso ao nascer variou entre 266g e 1500g. Baixo índice de Apgar no 5º minuto ( $\leq 3$ ) foi encontrado em 77% dos RN com 22 semanas e em apenas 13% dos RN com 26 semanas. Dos nascidos vivos, 70% nasceram após trabalho de parto espontâneo e apenas 28% foram partos indicados por problema materno ou fetal. A incidência de parto cesáreo foi 50%. O uso de tocolíticos e de corticóide foi significativamente menor em gestantes com 22 semanas do que naquelas com IG mais avançada. A mortalidade perinatal foi de 45% (93% com 23 semanas e 24% com 26 semanas), com 30% de natimortos, incluindo 6,5% de óbitos no decorrer do trabalho de parto. Dos nascidos vivos, 91% foram admitidos na UTI neonatal e destes, 70% sobreviveram até um ano de idade. A sobrevida estimada de acordo com cada semana de IG desde 22 até 26 semanas foi: 9,8%, 53%, 67%, 82% e 85%, respectivamente<sup>16</sup>.

Após ajuste pela idade gestacional, a gemelaridade e nascer pequeno para a idade gestacional aumentaram o risco de morte, enquanto que o uso de corticóide ante natal (OR, 0,44; IC 95% 0,24-0,81), terapia com surfactante até 2 horas de vida (OR, 0,47; IC 95%, 0,32-0,71) e nascimento em hospital de nível III (OR, 0,49; IC 95%, 0,32-0,75) diminuíram o risco de óbito. A maior parte dos óbitos ocorreu no período neonatal precoce. Dentre os que sobreviveram por vinte e quatro horas, a chance de sobrevida com 365 dias foi significativamente menor para a IG de 22 semanas do que para a IG de 23 a 24 semanas (OR 0,22 IC 95% 0,06-0,71), sendo que estes últimos apresentaram menor chance do que os RN com IG de 25 a 26 semanas (OR 0,50, IC 95% 0,32-0,78). Para aqueles que sobreviveram 28 dias não foi encontrada associação entre IG e sobrevida com 365 dias. Dos 104 óbitos até 24 horas da admissão em UTI neonatal, em 42 (40%) houve decisão de suspensão de tratamento devido a mau prognóstico futuro; destes casos, 57% eram RN com 22 semanas e 29% RN com 26 semanas<sup>16</sup>.



Dos 497 sobreviventes até um ano de idade, 5,6% apresentaram leucomalácia cística; 5,8% enterocolite necrosante, 10% hemorragia intraventricular (maior que grau II), 34% ROP (maior que estágio II) e 25% displasia broncopulmonar grave. No entanto, 45% destes não apresentavam evidência de seqüela maior com um ano, embora esta percentagem tenha variado de 20% até 63% para prematuros com 22 e 26 semanas respectivamente. A associação com a IG foi significativa (OR=2,17; IC 95%, 1,67-2,78), ou seja, cada semana adicional aumentou cerca de duas vezes a chance de sobrevivência sem sequelas.

Uma limitação do estudo foi o fato de a morbidade neonatal não ter sido descrita em detalhes, no entanto, ao se comparar esses resultados com dados da década anterior, houve nítida melhora na sobrevida, pois entre 1990-1992 em uma coorte de RN < 1000g, a sobrevida em um ano para RN com 23 e 24 semanas foi de 8% e 28% respectivamente<sup>16</sup>.

Em comparação com recente estudo feito na Grã Bretanha, no qual a sobrevida para RN com 22, 23, 24 e 25 semanas foi, respectivamente: 0%, 18%, 41% e 63% (MOSAIC *Study*), o presente estudo encontrou resultados mais animadores (26%, 65%, 73% e 84%), sendo que 40% das mortes ocorreram nas primeiras 24 horas e estiveram relacionadas à decisão de suspensão dos cuidados intensivos. Esta prática varia enormemente entre os países da Europa e pode explicar, parcialmente, as variações na sobrevida. Quase todos os RN com IG entre 23-25 semanas, foram admitidos na UTI neonatal, enquanto que para aqueles com IG de 22 semanas, uma atitude mais seletiva foi observada. Diferenças populacionais devem ser ressaltadas. Na Suécia, toda população tem acesso a saúde de maneira igualitária, contracepção é subsidiada para adolescentes e a legislação sobre aborto é liberal. Esses fatores podem contribuir para menor risco de parto prematuro. Com isso, a recomendação é que não apenas dados de sobrevida sejam levados em consideração para decisão de oferecer ou suspender cuidados intensivos a prematuros extremos. O prognóstico, baseado numa abordagem individual, incluindo morbidades precoces e tardias, bem como a vontade dos pais deve ser o fator mais importante para a tomada de decisão<sup>17</sup>.

Estudos semelhantes desenvolvidos na América do Sul são menos freqüentes. Em 2002, o Grupo Colaborativo *Neocosur*<sup>18</sup> divulgou resultado de pesquisa ocorrida entre 1997 e 1998, com o objetivo de descrever o desfecho de RN < 1500g em

onze Unidades de Terapia Intensiva Neonatal de quatro países: Argentina, Chile, Uruguai e Peru. O desfecho primário foi óbito e presença de displasia bronco pulmonar (DBP), definida como uso de oxigênio com 28 dias de vida. Como desfechos secundários foram avaliados tempo de internação, as morbidades associadas com baixo peso ao nascer e a utilização de terapias específicas (esteróide pré-natal, surfactante e ventilação mecânica). Foram acompanhados 385 RN, a mortalidade geral foi de 27%, com significativa diferença entre os centros (11% a 51%). Esta variação pode ser explicada por diferenças populacionais e de recursos, mas principalmente, pela inexistência de uma prática rotineira de uso de esteróide pré-natal, cuja administração variou de 6% a 71%. A incidência de DBP foi de 23%, variando entre 7% a 43%. Para os RN menores que 1000g a mortalidade foi de 52% e DBP ocorreu em 62%. Sepses foi a causa de óbito mais comumente relatada<sup>18</sup>.

Os fatores associados ao maior risco de morte foram: menor peso ao nascer, menor IG, ausência de esteróide pré-natal e escape aéreo. Como esperado, a maior mortalidade ocorreu na faixa de menor IG, com 100% de óbito entre 22 e 23 semanas e houve decréscimo gradual a partir de 24 semanas até 32 semanas. Aproximadamente 38% dos óbitos aconteceram nas primeiras 24 horas de vida; 49,5% nas primeiras 72 horas e 80% nos primeiros onze dias. Dentre as comorbidades associadas a ROP ocorreu em 42% e leucomalácia periventricular em 6% dos casos. O surfactante exógeno foi administrado em apenas 38% dos participantes, pois não era disponível em todos os centros. Ventilação mecânica foi usada em 64% dos RN. A necessidade de ventilação mecânica foi bem maior nos RN com peso de 500 a 1000g (85%) quando comparados aos RN maiores que 1000g (54%). O tempo médio de permanência hospitalar foi de 81 dias para os menores de 1000g e de 46 dias para aqueles entre 1001 e 1500g<sup>18</sup>.

No Brasil, estudo multicêntrico desenvolvido em oito maternidades públicas terciárias de referência (Rio de Janeiro, São Paulo e Rio Grande do Sul), entre junho de 2004 e maio de 2005 avaliou a mortalidade neonatal precoce em uma coorte de nascidos vivos sem malformações, com IG entre 23 e 33 semanas e peso ao nascer de 400g a 1500g. No período, foram descritos 17.219 nascidos vivos, dos quais 579 (3%) preencheram os critérios de inclusão. Destes, 92 (16%) evoluíram para óbito neonatal precoce, variando de 5% a 31% entre as unidades participantes. Vale ressaltar

que 44% dos óbitos ocorreram antes de 24 horas, e esta proporção foi maior nas faixas de menor IG. A análise multivariada mostrou associação do óbito com: IG entre 23 e 27 semanas (OR=5,0, IC 95% 2,7- 9,4); ausência de hipertensão materna (OR= 1,9 IC 95% 1,0 – 3,7), Apgar < 7 no 5.º minuto (OR= 2,8 IC 95% 1,4 – 5,4), presença de Síndrome do Desconforto Respiratório (OR=3,1 IC 95% 1,4 – 6,6) e unidade hospitalar onde ocorreu o nascimento. Os prematuros que evoluíram para óbito até o 6.º dia apresentaram menor frequência de síndrome hipertensiva materna, uso de corticóide pré-natal, parto cesáreo, pequeno para idade gestacional e persistência do canal arterial<sup>19</sup>.

Dos 178 RN com IG entre 23 e 27 semanas, 38% evoluíram para óbito, o que representou um risco cinco vezes maior de óbito neonatal precoce (até sete dias) ter nascido nesta faixa de idade gestacional. Para os nascidos entre 28 e 33 semanas, a frequência de óbito foi de 6%. A Síndrome do Desconforto Respiratório (SDR) foi fator de risco independente para óbito até o 6.º dia, porém há que se ressaltar a baixa frequência de uso de corticóide pré-natal (54%), o que mostra a dificuldade de se estabelecer práticas sabidamente protetoras, mesmo em serviços de referência para o atendimento à gestante de alto risco. A frequência de uso de surfactante (49%) foi baixa quando comparada aos dados da literatura (62% na Rede Vermont Oxford, em 1999), o que poderia atenuar a gravidade da SDR. Nessa coorte, dos 92 óbitos neonatais precoces analisados, 47 ocorreram em pacientes entre 23 e 25 semanas, delimitando a viabilidade nas maternidades estudadas ao redor de 26 semanas<sup>19</sup>.

Estudo unicêntrico avaliou a mortalidade e os fatores de risco para óbito em 451 prematuros de muito baixo peso (IG < 37 semanas e peso < 1500g), nascidos em um centro terciário de assistência materno-infantil no Estado de São Paulo em dois períodos consecutivos: 1995-97 e 1998-2000<sup>20</sup>. Ao se comparar esses períodos documentou-se importante melhoria nas práticas obstétricas e neonatais. Houve aumento no uso de corticóide pré-natal e de surfactante pós-natal, acompanhado de redução na incidência e gravidade da SDR. No período de 1995-97, a mortalidade foi de 36% e os fatores de risco incluíram síndrome do

desconforto respiratório e sepse precoce. No segundo período houve redução de 18,5% na mortalidade, que atingiu a cifra de 29,5%, tendo como único fator de risco a sepse neonatal precoce ou tardia. O estudo também mostrou que no final da década de 90, em um centro terciário, o limite crítico para sobrevivência superior a 50% situou-se em 28 semanas de gestação e 750 gramas de peso ao nascer<sup>20</sup>. Esse estudo mostrou que mesmo em um curto período de tempo ocorrem modificações importantes nas práticas assistenciais, que repercutem nos resultados perinatais, o que justifica a necessidade de avaliação periódica das taxas de mortalidade e morbidade em cada centro de atenção materno-infantil, visando balizar as expectativas e nortear as políticas de saúde, conforme a realidade local.

## CONCLUSÃO

O grande desafio da perinatologia nos dias atuais é definir um nível de maturidade limítrofe, abaixo do qual a sobrevida com qualidade é muito pouco provável. Os dados comumente encontrados em literatura científica descrevem desfecho até 28 dias ou, em alguns casos, sobrevida à alta, o que representa poucos meses de vida. No entanto, definir o prognóstico neurocognitivo em longo prazo é tarefa extremamente difícil, pois envolve definição de “aceitável qualidade de vida” além da necessidade de acompanhamento durante longo período de tempo. Acrescido a isto, a ausência de uma definição universalmente aceita de “qualidade de vida” torna preocupante qualquer interpretação sobre o prognóstico futuro nessa população. Contudo, se ainda não é possível definir um limite seguro de IG que garanta a sobrevida isenta de comorbidades e/ou seqüelas graves, esforços devem ser direcionados visando o melhor interesse dos RN prematuros. Vale lembrar que, se tratamento intensivo resultasse em sobrevida com aceitável qualidade de vida para todos os RN de risco, esta seria a escolha óbvia para todas as crianças gravemente doentes. Este desfecho, no entanto, nem sempre acontece. Novos estudos podem oferecer informações úteis para ajudar a definir estratégias perinatais e intervenções necessárias para melhorar o prognóstico de RN prematuros e de muito baixo peso.

## REFERÊNCIAS

1. Tyson JE, Parikh NA, Langer J, Green C, Riggins RD. Intensive care for extreme prematurity: moving beyond gestational age. *New England Journal of Medicine*. 2008 Apr;358(16):1672-81.
2. Doyle LW. Neonatal Intensive Care at borderline viability - is it worth it? *E Human Develop*. 2004;80(80):103-13.
3. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development neonatal research network, January 1995 through December 1996 NICHD. Neonatal Research Network Pediatrics. 2001 Jan;107(1):E1.
4. Khan RA, Burgoine L, O'Connell MP, Dempsey EM. Resuscitation at the limits of viability - an Irish perspective. *Acta Paediatrica*. 2009;98:1456-60.
5. Seri I, Evans J. Limits of viability: definition of the gray zone. *J Perinatol*. 2008;28(Suppl.1):54-8.
6. American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. Noninitiation or withdrawal of intensive care for high-risk newborns. *Pediatrics*. 2007;119(2):401-3.
7. Costeloe K, Hennessy E, Gibson AT, Marlow N, Wilkinson RA. The EPICure Study: Outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. *Pediatrics*. 2000;106(4):659-71.
8. American Heart Association, Guidelines for cardiopulmonary resuscitation (CPR) and emergency cardiovascular care (ECC) of pediatric and neonatal patients: neonatal resuscitation: American Academy of Pediatrics; 2006.
9. Kutz P, Horsch S, Kühn L, Roll C. Single-center vs. population-based outcome data of extremely preterm infants at the limits of viability. *Acta Paediatrica*. 2009 Sep;98(9):1451-5.
10. Markestade T, Kaaresen PI, Ronnestad A, Reigstad H, Lossius K, Medbo S et al. Early death, morbidity and need of treatment among extremely premature infants. Irgens and on behalf of Tje Norwegian Extreme Prematurity Study Group. *Pediatrics*. 2005 May;115(5):1289-98.
11. Draper ES, Zeitlin J, Fenton AC, Weber T, Gerrits J, Martens G et al. Investigating the variations in survival rates for very preterm infants in 10 European regions: the MOSAIC birth cohort. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2009;94:158-63.
12. Evans N, Hutchinson J, Simpson JM, Donoghue D, Darlow B, Henderson-Smart D. Prenatal predictors of mortality in very preterm infants cared for in Australian and New Zealand Neonatal Network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2007;92:34-40.
13. Zeitlin J, Drapper ES, Koleel et al. Differences in rates and short-term outcome of live-births before 32 weeks of gestation in Europe in 2003: results from the MOSAIC cohort. *Pediatrics*. 2008;121(4):936-44.
14. Costello WD. Improved neurodevelopmental outcomes for extremely low birthweight infants. *Pediatrics*. 2007;119(1):37-45.
15. Milligan DWA. Outcomes of children born very preterm in Europe. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2010;95(4):234-40.
16. Finnström O, Olausson PO, Sedin G et al. The Swedish national prospective study on extremely low birthweight (ELBW) infants, incidence, mortality and survival in relation to level of care. *Acta Paediatrica*. 1997 May;86(5):503-11.
17. The Express Group. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. *JAMA*. 2009 Jun;301(21):2225-33.
18. Grupo Colaborativo Neocosur. Very low birth weight infant outcomes in 11 South American NICUs. *Journal of Perinatology*. 2002 Jan;22(1):222-7.
19. Almeida MFB, Guinsburg R, Martinez FE, Procianny RS, Leone CRMarba STM, Rugolo LMSS et al. Perinatal factors associated with early deaths of preterm infants born in Brazilian Network on neonatal research centers. *J Pediatr*. 2008;84(4):300-7.
20. Prigenzi MLH, Trindade CEP, Rugolo LMSS, Silveira LVA. Fatores de risco associados à mortalidade de recém-nascidos de muito baixo peso na cidade de Botucatu, São Paulo, no período de 1995-2000. *Rev Bras Saúde Matern Infant*. 2008 jan/mar;8(1):93-101.

Este artigo faz parte da Dissertação de Mestrado intitulada “**Perfil de sobrevivência e alterações ao ultrassom transfontanelar em prematuros menores que 32 semanas**” para obtenção do título de Mestre em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia pela Faculdade de Medicina da UNESP/Botucatu, apresentada em agosto de 2011. O projeto foi desenvolvido com o apoio financeiro da Escola Superior de Ciências da Saúde, mantido pela Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde (FEPECS).