

GERALDO MAGELA FERNANDES

**CORIOAMNIONITE HISTOLÓGICA COMO MODULADORA DE
COMORBIDADES EM RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS**

Brasília – DF, 2019

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

GERALDO MAGELA FERNANDES

**CORIOAMNIONITE HISTOLÓGICA COMO MODULADORA DE
COMORBIDADES EM RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS**

**Dissertação apresentada como requisito
parcial para a obtenção do Título de
Mestre em Ciências Médicas pelo
Programa de Pós-Graduação em
Ciências Médicas da Universidade de
Brasília**

Orientador: Luiz Claudio Gonçalves de Castro

Co-orientadora: Karina Nascimento Costa

Brasília – DF, 2019.

GERALDO MAGELA FERNANDES

**CORIOAMNIONITE HISTOLÓGICA COMO MODULADORA DE
COMORBIDADES EM RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS**

**Dissertação apresentada como requisito parcial
para a obtenção do Título de Mestre em
Ciências Médicas pelo Programa de Pós-
Graduação em Ciências Médicas da
Universidade de Brasília.**

Aprovado em 26/07/2019.

Banca examinadora

Luiz Claudio Gonçalves de Castro (Presidente)

Juliana Forte Mazzeu de Araújo

Membro interno ao Programa de Pós-Graduação de Ciências Médicas

José Alfredo Lacerda de Jesus

Membro externo ao Programa de Pós-Graduação de Ciências Médicas

Riccardo Pratesi

Membro suplente

Brasília -DF, 2019.

Fernandes, Geraldo Magela

**Corioamnionite histológica como moduladora de comorbidades
em recém-nascidos prematuros**

. Brasília, 2019.

58 p.:il.

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília

Orientador: Luiz Claudio Gonçalves de Castro

Co-orientadora: Karina Nascimento Costa

1. Corioamnionite
2. Histologia
3. Prematuro
4. Displasia broncopulmonar
5. Hemorragia peri-intraventricular
6. Leucomalácia periventricular

AGRADECIMENTOS

Agradeço a cada cidadão brasileiro que financia a universidade pública e de qualidade. Através dela pude experimentar a pesquisa e concluir este projeto.

Aos meus pais por me ensinarem a vencer qualquer adversidade para quebrar os paradigmas da vida e mudar os rumos de qualquer história.

Ao meu marido e companheiro Caio, por não me deixar desanimar, por me inspirar e ser meu porto seguro.

À minha família pela torcida e orações incondicionais em todas as minhas empreitadas.

Ao meu orientador, Prof. Luiz Claudio, e minha co-orientadora, Profa. Karina, por serem pessoas inspiradoras, competentes e demonstrarem também bondade, gentileza e carinho durante a realização deste projeto.

Às colegas Isabel (sobrenome) e Andreza (sobrenome) por me ajudarem na coleta dos dados no Hospital Regional de Sobradinho (HRS) e à colega Rúbria Picoli, no Hospital Universitário de Brasília (HUB).

Às equipes de Ginecologia e Obstetrícia, Anatomia Patológica, Neonatologia e Radiologia do HUB e do HRS que direta ou indiretamente me ajudaram nesta pesquisa.

Agradeço também a Deus que me encheu de saúde e perseverança durante todo este processo.

*Todo caminho da gente é resvaloso.
Mas também, cair não prejudica demais
A gente levanta, a gente sobe, a gente volta!...
O correr da vida embrulha tudo, a vida é assim:
Esquenta e esfria, aperta e daí afrouxa,
Sossega e depois desinquieta.
O que ela quer da gente é coragem.
Ser capaz de ficar alegre e mais alegre no meio da alegria,
E ainda mais alegre no meio da tristeza...*

*Tudo, aliás, é a ponta de um mistério, inclusive os fatos. Ou a ausência deles.
Dúvida? Quando nada acontece há um milagre que não estamos vendo.*

Guimarães Rosa

RESUMO

Introdução:

Os estudos que analisam o papel da corioamnionite histológica (CAH) como moduladora nas comorbidades neonatais são conflitantes. A CAH tem sido considerada um fator independente na maior incidência de displasia broncopulmonar (DBP), hemorragia peri-intraventricular (HPIV) e leucomalácea periventricular (LPV).

Objetivo:

Investigar e analisar o papel da CAH como moduladora do aparecimento de lesões pulmonares (DBP) e cerebrais (HIPV e LPV) em um grupo de RNPT em dois hospitais públicos do Distrito Federal (DF). Reconhecer as consequências da CAH para o pulmão e o cérebro de RNPTs; analisar parâmetros clínicos maternos que possam estar relacionados à CAH: número de consultas pré-natais, diabetes mellitus, doença hipertensiva, ITU e CA clínica; analisar desfechos perinatais e neonatais associados à CAH: peso ao nascimento, aparecimento de sepse e diferenças nas características maternas e neonatais entre os hospitais do estudo.

Materiais e métodos:

Estudo observacional, descritivo e prospectivo de uma amostra de conveniência constituída por 105 díades mães e seus RNPT nascidos entre 24 e 34 semanas de idade gestacional de dois hospitais públicos de Brasília - DF: Hospital Regional de Sobradinho (HRS) e Hospital Universitário de Brasília (HUB), no período entre 1 de dezembro de 2017 a 30 de novembro de 2018. Foram excluídos RN com infecções congênicas crônicas, anormalidades cromossômicas maiores e erros inatos do metabolismo. Elaborou-se uma ficha de coleta de dados clínicos e dados placentários. A análise estatística foi realizada com auxílio do Software R Studio 18.0 versão 1.1.3.

Resultados:

No período do estudo foram admitidos 173 RNs, sendo 94 do HRS e 79 do HUB. Destes, 68 (39,3%) foram excluídos do estudo. Foram incluídos 105 pacientes: 59 do HRS e 46 do HUB. A realização de glicocorticoterapia antenatal e o número de consultas de pré-natal foram procedimentos mais frequentes entre as gestantes do HUB em relação às do HRS. A média de idade gestacional foi inferior entre as gestantes do HRS e a incidência de infecção urinária foi superior entre as pacientes do HRS. As incidências de HPIV e sepse foram maiores no HRS ($p < 0,05$). Não houve diferença na proporção de pacientes das instituições quanto ao grau de HPIV. A ocorrência de DBP não foi diferente entre os grupos dos dois hospitais. A CAH está relacionada a duas condições clínicas pré-natais: coriomionite (CA) clínica e infecção do trato urinário (ITU) em qualquer período da gestação. Outras comorbidades maternas como diabetes mellitus e doença hipertensiva não apresentaram associação positiva com a CAH. A proporção de RN do sexo masculino com CAH (25/47) foi significativamente maior que no sexo feminino (15/58), $p = 0,0041$; escore Z: -2,86. CAH atuou como moduladora positiva na incidência de displasia broncopulmonar (DBP) ($p = 0,027$) e sepse precoce ($p = 0,049$). Não houve significância entre CAH e as alterações encontradas nos exames de ultrassom transfontanelar:

HPIV ($p=0,814$), ecoluscência ($p=1$), hiperecogenicidade ($p=0,062$). A média de idade gestacional foi inferior no grupo com CAH ($p = 0,0366$). Na amostra estuda não foi encontrado nenhum paciente com leucomalácea periventricular (LPV). Na avaliação estatística das variáveis quantitativas em relação à presença de CAH, observou-se que o peso de nascimento não apresentou diferença significativa entre os dois grupos ($p = 0,743$), mas os dias em oxigenioterapia foram maiores nos pacientes com CAH ($p = 0,004$) e a idade gestacional foi menor entre os pacientes com CAH ($p = 0,036$). Após o ajuste por regressão logística com a variável CAH como resposta, a presença de corioamnionite clínica aumentou a chance de ocorrência de CAH em 6,1 vezes e a variável dias em oxigênio mostrou que a cada dia a mais de oxigênio a chance de haver CAH associada aumentou em pelo menos 1,2% e no máximo 6,8%.

Conclusão:

A CAH atua como moduladora positiva no aparecimento de DBP e quanto maior o tempo de oxigenioterapia, maior a chance de haver CAH associada. Não se observou associação entre CAH e desfechos neurológicos (HPIV e LPV).

Palavras-chave: corioamnionite, prematuridade, displasia broncopulmonar, hemorragia periventricular

ABSTRACT

Introduction:

Studies analyzing the role of histological chorioamnionitis (CAH) as a modulator in neonatal comorbidities are conflicting. HCA has been considered an independent factor in the higher incidence of bronchopulmonary dysplasia (BPD), periventricular hemorrhage (IVH) and periventricular leukomalacia (PVL).

Objectives:

To investigate and analyze the role of HCA as a modulator of the appearance of pulmonary (DBP) and brain lesions (IVH and PVL) in a group of PTNBs in two public hospitals in the Federal District. Recognize the consequences of HCA for the lung and brain of PTNBs; analyze maternal clinical parameters that may be related to HCA: number of prenatal consultations, diabetes mellitus, hypertensive disease, UTI and clinical CA; to analyze perinatal and neonatal outcomes associated with HCA: birth weight, sepsis appearance, and differences in maternal and neonatal characteristics among the study hospitals.

Materials and Methods:

An observational, descriptive, and prospective study of a convenience sample consisting of 105 mother dyads and their PTNBs born between 24, and 34 weeks gestational age from two public hospitals in Brasília - DF: Hospital Regional de Sobradinho (HRS) and Hospital Universitário de Brasília (HUB) in the period between December 1st, 2017 and November 30th, 2018. Infants were excluded from chronic congenital infections, major chromosomal abnormalities and inborn errors of metabolism. A datasheet was collected for the collection of clinical data and placental data. The statistical analysis was performed using Software R Studio 18.0 version 1.1.3.

Results:

During the study period, 173 RNs were admitted, 94 of the HRS and 79 of the HUB. Of these, 68 (39.3%) were excluded from the study. We included 105 patients: 59 from the HRS and 46 from the HUB. The performance of antenatal glucocorticoid-therapy and the number of prenatal consultations were more frequent among pregnant women in HUB than in HRS. The mean gestational age was lower among HRS patients and the incidence of urinary infection was higher among HRS patients. The incidences of HPIV and sepsis were higher in HRS ($p < 0.05$). There was no difference in the proportion of patients in the institutions regarding the degree of HPIV. The occurrence of BPD was not different between the groups of the two hospitals. HCA is related to two prenatal clinical conditions: clinical chorioamnionitis (CA) and urinary tract infection at any time during pregnancy. Other maternal comorbidities, such as diabetes mellitus and hypertensive disease, were not positively associated with HCA. The proportion of male NB with HCA (25/47) was significantly higher than in female (15/58), $p = 0.0041$; Z-score: -2.86. HCA acts as a positive modulator in the incidence of bronchopulmonary dysplasia (BPD) ($p = 0.027$) and early sepsis ($p = 0.049$). There were no significant differences between HCA and the changes found in the brain ultrasound examinations: HPIV ($p = 0.814$), echolocation ($p =$

1), hyperechogenicity ($p = 0.062$). The mean gestational age was lower in the HCA group ($p = 0.0366$). No patients with periventricular leukomalacia (PVL) were found in the sample studied. In the statistical evaluation of the quantitative variables in relation to the presence of HCA, it was observed that birth weight did not present significant difference between the two groups ($p = 0.743$), but the days in oxygen therapy were higher in patients with HCA ($p = 0.004$) and gestational age was lower among patients with an HCA ($p = 0.036$). After adjusting for logistic regression with the HCA variable as a response, the presence of clinical chorioamnionitis increased the chance of occurrence of HCA in 6.1 times and the variable days in oxygen showed that with each day of oxygen the chance of having HCA increased by at least 1.2% and at most 6.8%.

Conclusion:

The HCA acts as a positive modulator in the onset of BPD and the longer the oxygen therapy time, the greater the chance of having an associated HCA. There was no association between ACE and neurological outcomes (IVH and PLV).

Keywords: chorioamnionitis, prematurity, bronchopulmonary dysplasia, intraventricular hemorrhage.

LISTA DE FIGURAS

<p>Figura 1 - Estrutura da placenta. Adaptado de Benirschke K, Burton GJ, Baergen RN. Infectious Diseases. Pathology of the Human Placenta. Sixth ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2012. p. 33; apud Kim <i>et al</i> ⁴.....</p> <p>Figura 2 - Estágios do mecanismo de colonização por via ascendente.....</p> <p>Figura 3 - Progressão da infecção intramniótica por via ascendente. Na ilustração A vê-se a invasão da cavidade amniótica por infecção ascendente da vagina. Na ilustração B vê-se a extensa invasão microbiana que resulta em infecção fetal e lesão nas membranas corioamnióticas. Adaptado de Kim MJ, Romero R, Gervasi MT, Kim JS, Yoo W, Lee DC, Mittal P, Erez O, Kusanovic JP, Hassan SS, Kim CJ. <i>Lab Invest.</i> 2009;89(8):924-36; apud Kim <i>et al</i> ⁴.....</p> <p>Figura 4 - Caracterização histopatológica do processo inflamatório placentário. A: corte histológico de membranas corioamnióticas normais. B: infiltração neutrofílica limitada ao córion. C: infiltração neutrofílica do tecido coriônico conectivo (*) e/ou âmnion ou disco coriônico. D: corioamnionite necrosante com necrose do epitélio amniótico. Adaptado de Kim <i>et al</i> ⁴.....</p> <p>Figura 5 - Radiografia de tórax de RN com aproximadamente 15 dias de vida em ventilação mecânica com displasia broncopulmonar. Observam-se áreas de broncograma aéreo e densidade irregular bilateral. Fonte: Northway <i>et al.</i> ¹³.....</p> <p>Figura 6 – Peça histológica de parênquima pulmonar de RN com displasia broncopulmonar. Observam-se metaplasia bronquiolar e hipertrofia muscular peribronquiolar. Fonte: Northway <i>et al.</i> ¹³.....</p> <p>Figura 7 - Comparação de duas peças histológicas pulmonares. A: neonato falecido por causa não respiratória. B: neonato falecido com quadro de DBP grave. Fonte: Abman, JH ¹⁷... </p> <p>Figura 8 – Radiografia de recém-nascido com destaque para o edema (A) e para a inflamação (B) em árvore brônquica decorrentes de ventilação mecânica. Fonte: Rajiah, 2015 ¹⁹ ...</p> <p>Figura 9 - Alterações morfológicas pulmonares secundárias à displasia broncopulmonar e interações propostas entre VEGF e seus receptores durante a alveolarização. VEGF é secretado pelo epitélio respiratório e sinaliza para seus receptores localizados no endotélio vascular para promover a angiogênese e direcionar a alveolarização. A hiperóxia reduz a expressão de VEGF e dessa forma prejudica alveolarização. AEC2: célula epitelial alveolar tipo 2. Adaptado de Thebaud <i>et al</i> ¹⁷.....</p> <p>Figura 10 - Ultrassom transfontanelar de recém-nascidos prematuros normais, em cortes coronal, sagital esquerdo e sagital medial (da esquerda para a direita). Fonte: Rajiah, 2015 ¹⁹.....</p> <p>Figura 11 - Hemorragia Peri-Intraventricular Grau I – corte coronal. Fonte: Rajiah, 2015 ¹⁹. 13</p> <p>Figura 12 - Hemorragia Peri-Intraventricular Grau II – corte coronal. Fonte: Rajiah, 2015 ¹⁹ 14</p> <p>Figura 13 - Hemorragia Peri-Intraventricular Grau III – cortes coronais. Fonte: Rajiah, 2015 ¹⁹..... 14</p> <p>Figura 14 - Hemorragia Peri-Intraventricular Grau IV – corte coronal. Fonte: Rajiah, 2015 ¹⁹..... 14</p> <p>Figura 15 - Comparação de ultrassom transfontanelar com e sem leucomalácia periventricular. Fonte: Rajiah, 2015 ¹⁹. 15</p> <p>Figura 16 - Ultrassom transfontanelar: leucomalácia periventricular cística em recém-nascido prematuro com 3 semanas de vida. Fonte: Rajiah, 2015 ¹⁹. 15</p> <p>Figura 17 - Imagem de ressonância magnética de recém-nascido com LPV. Adaptado de Imamura <i>et al</i> ³⁴..... 17</p>	<p>1</p> <p>3</p> <p>3</p> <p>4</p> <p>6</p> <p>6</p> <p>7</p> <p>10</p> <p>10</p> <p>13</p> <p>13</p> <p>14</p> <p>14</p> <p>14</p> <p>15</p> <p>15</p> <p>17</p>
--	--

Figura 18 - Lâmina histológica com análise imunohistoquímica <i>post mortem</i> de parênquima cerebral de recém-nascido com leucomalácia perintraventricular. Tecido de substância branca de LPV corado com anticorpos para TNF α	18
Figura 19 – Fluxograma das etapas de estudo.....	24
Figura 20 – Fluxo de estudo populacional nos Hospitais Regional de Sobradinho e Universitário de Brasília	27
Figura 21 – Fluxo de estudo populacional da amostra agrupada.	27

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Classificação de Papile para hemorragia perintraventricular ³⁰	16
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Critérios para definição de Displasia Broncopulmonar	8
Tabela 2 - Tamanho da amostra de acordo com os parâmetros desejados.....	23
Tabela 3 - Características demográficas dos grupos de pacientes dos hospitais do estudo	28
Tabela 4 - Desfechos neonatais nos grupos de pacientes dos hospitais do estudo.....	29
Tabela 5 - Associação entre corioaminionite clínica e corioamnionite histológica	29
Tabela 6 – Associação entre corioaminionite histológica e infecção do trato urinário materna	30
Tabela 7 – Associação entre corioamnionite histológica e diabetes mellitus materno	30
Tabela 8 – Associação entre corioamnionite histológica e doença hipertensiva materna	30
Tabela 9 - Desfechos neonatais de acordo com a presença de corioamnionite histológica	31
Tabela 10 – Associação entre corioamnionite histológica e presença de canal arterial.....	32
Tabela 11 – Medidas descritivas das variáveis quantitativas avaliadas de acordo com a presença de corioamnionite histológica	32
Tabela 12 – Avaliação estatística das variáveis quantitativas em relação à presença de corioamnionite histológica	33
Tabela 13 – Interpretação e estimativas do modelo analisado	34
Tabela 14 - Razão de chance das variáveis analisadas.....	34
Tabela 15 – Resumo de alguns dados da literatura sobre a associação entre CAH e desfechos pulmonares e em sistema nervoso central em recém-nascidos prematuros	41
Tabela 16 - Resumo dos resultados deste estudo	42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CA	corioamnionite
CAH	corioamnionite histológica
CPAP	pressão positiva contínua em vias aéreas
DBP	displasia broncopulmonar
FIR	resposta inflamatória fetal
HPIV	hemorragia perintraventricular
HRS	Hospital Regional de Sobradinho
HUB	Hospital Universitário de Brasília
IGC	idade gestacional corrigida
IL1 β	interleucinas 1 β
IL-1Ra	antagonista de receptor de IL-1 (IL-1Ra)
IL-6	interleucina 6
IL-8	interleucina 8
ITU	infecção do trato urinário
LPV	leucomalácia periventricular cística
MIR	resposta inflamatória materna
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCA	persistência do canal arterial
RNM	ressonância magnética
RNPT	recém-nascido pré-termo
RNT	recém-nascido a termo
SDR	síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido
TNF α	fator de necrose tumoral alfa
VEGF	fator de crescimento endotelial vascular

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. CORIOAMNIONITE E DISPLASIA BRONCOPULMONAR	6
1.2. CORIOAMNIONITE E LESÕES NO CÉREBRO EM DESENVOLVIMENTO.....	12
1.3. HIPÓTESE DO ESTUDO	19
1.4. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	19
2. OBJETIVOS	20
2.1. GERAL.....	20
2.2. ESPECÍFICOS.....	20
3. MÉTODOS.....	21
3.1. VARIÁVEIS MATERNAS E NEONATAIS ESTUDADAS.....	21
3.2. CONCEITOS UTILIZADOS.....	21
3.3. CÁLCULO AMOSTRAL	22
3.4. FLUXOGRAMA DAS ETAPAS DO ESTUDO	24
3.5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO:.....	25
3.6. DESFECHOS.....	26
3.7. METODOLOGIA DE ANÁLISE DE DADOS.....	26
4. RESULTADOS.....	27
5. DISCUSSÃO	35
6. CONCLUSÃO.....	45
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	46
8. ANEXOS	51
9. APÊNDICES.....	56

1. INTRODUÇÃO

O termo corioamionite (CA) é usado para descrever o processo inflamatório tanto dos tecidos de origem materno-fetal (espaço coriodecidual) como os de origem fetal (membranas corioamnióticas, líquido amniótico e cordão umbilical) ¹ e refere-se à evidência de inflamação intramniótica e não necessariamente de infecção. A CA está associada a alguns efeitos adversos tanto para a mãe quanto para o feto/neonato, como infecções pós-parto, parto prematuro, sepse neonatal, doenças pulmonares crônicas, lesões cerebrais no neonato ² e até mesmo retinopatia da prematuridade ³.

A frequência de CA é inversamente proporcional à idade gestacional ⁴. Kim e colaboradores relataram que quanto menor a idade gestacional maior a incidência de CA em um estudo com 7.505 placentas de gestantes com feto único. Nas placentas entre 21 e 24 semanas de gestação os autores encontraram uma frequência de CA de 94,4%. Em média, 2 a 4% das placentas dos recém-nascidos a termo (RNT) e em 25 a 40% dos nascimentos prematuros (RNPT) apresentam CA ^{4,5}.

Para melhor se compreender a fisiopatologia da CA é essencial o conhecimento da anatomia estrutural e funcional da placenta, a qual é composta por três estruturas principais: o disco coriônico, as membranas coriônicas e o cordão umbilical (Figura 1).

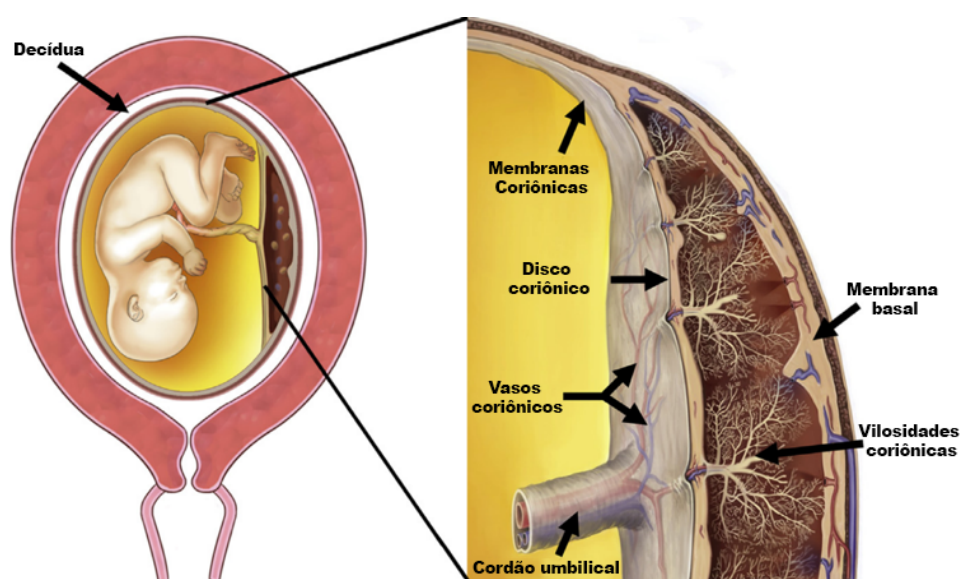


Figura 1 - Estrutura da placenta. Adaptado de Benirschke K, Burton GJ, Baergen RN. Infectious Diseases. Pathology of the Human Placenta. Sixth ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2012. p. 33; apud Kim *et al* ⁴

Nesta figura, a imagem da esquerda ilustra a placenta, o cordão umbilical e o feto. As

membranas corioamnióticas incluem o âmnion e córion. A imagem da direita ilustra um corte transverso da placenta humana que mostra o disco coriônico, membranas corioamnióticas, cordão umbilical e espaço intervilloso.

Em condições normais, a cavidade amniótica é estéril e a integridade estrutural e funcional da placenta é condição necessária para o adequado transporte de nutrientes da mãe para o feto e, conseqüentemente, para o crescimento fetal. Distúrbios na fisiologia placentária comprometem a harmonia e a homeostase do desenvolvimento do feto e podem também repercutir na saúde materna. Entre as várias condições patológicas estruturais e funcionais que comprometem a fisiologia placentária estão placenta prévia, abrupção placentária, placenta acreta, insuficiência e infartos placentários, e processos inflamatórios nos diversos componentes da placenta, associados ou não a processos infecciosos.

Em relação à inflamação placentária, há dois padrões bem caracterizados: 1) resposta inflamatória materna (MIR), a qual inclui subcorionite, corionite e corioamnionite; e 2) resposta inflamatória fetal (FIR), a qual inclui vasculites coriônicas, flebites ou vasculites umbilicais e funisite necrosante. A síndrome FIR é caracterizada pela estimulação da resposta inflamatória do sistema imunológico do feto, na qual ocorre aumento da concentração de citocinas pró-inflamatórias IL-6, IL-1 β e TNF α que estão associadas a comorbidades neonatais ⁶. Alguns estudos sugerem que tanto a MIR e/ou a FIR estão associados ao desencadeamento do trabalho de parto prematuro e de comorbidades e instabilidade clínica no período neonatal ⁷.

A corioamnionite histológica (CAH) é o diagnóstico mais frequente em estudos de patologia placentária. As lesões inflamatórias na placenta ocorrem por infiltração neutrofílica em qualquer uma de suas estruturas ⁴. A infecção pode ocorrer: 1) por colonização ascendente de bactérias da flora genital em casos de rotura prematura de membranas; 2) por via hematogênica; 3) por introdução acidental secundária a procedimentos invasivos como amniocentese, fetoscopia, coleta de amostragem percutânea de sangue do cordão umbilical e 4) por invasão retrógrada através das trompas por microrganismos da cavidade peritoneal.

A colonização por via ascendente é o mecanismo mais comum e os principais patógenos envolvidos são *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoea*, *Mycoplasma hominis*, *Streptococcus* do grupo B e *Trichomonas vaginalis* ^{2,7,8}. Os microrganismos ascendem à cavidade uterina procedentes do trato genital inferior. A propagação subsequente e a passagem corioamniótica dos microrganismos podem levar ao estabelecimento de uma invasão microbiana na cavidade amniótica (Figura 2 e Figura 3).

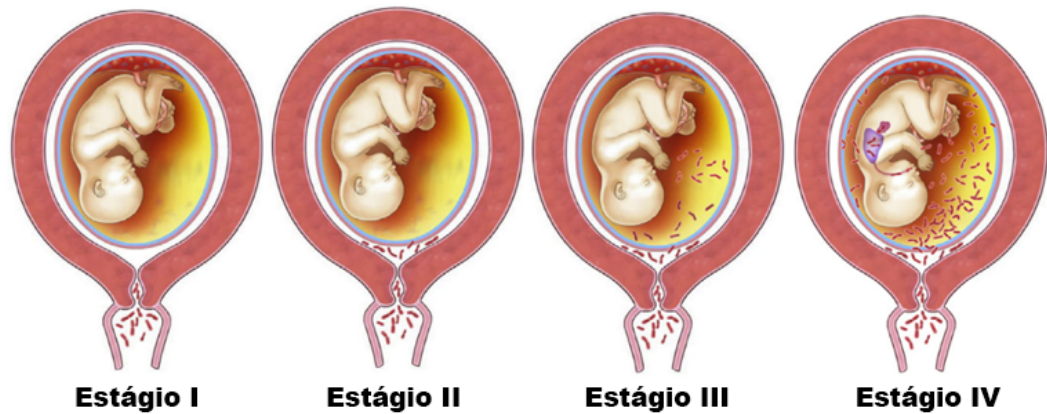


Figura 2 - Estágios do mecanismo de colonização por via ascendente. Adaptado de Kim *et al* (4) [originalmente modificado a partir de Romero R, Mazor M. *Infection and Preterm Labor, Clinical Obstetrics and Gynecology*; 31:1988:553-584.]

O estágio I corresponde à mudança da flora microbiana do canal vaginal; no estágio II os microrganismos ganham acesso à cavidade uterina entre as membranas e o córion; no estágio III atingem a cavidade amniótica e no estágio IV os microrganismos podem atingir o feto por diferentes portas de entrada (Figura 2).

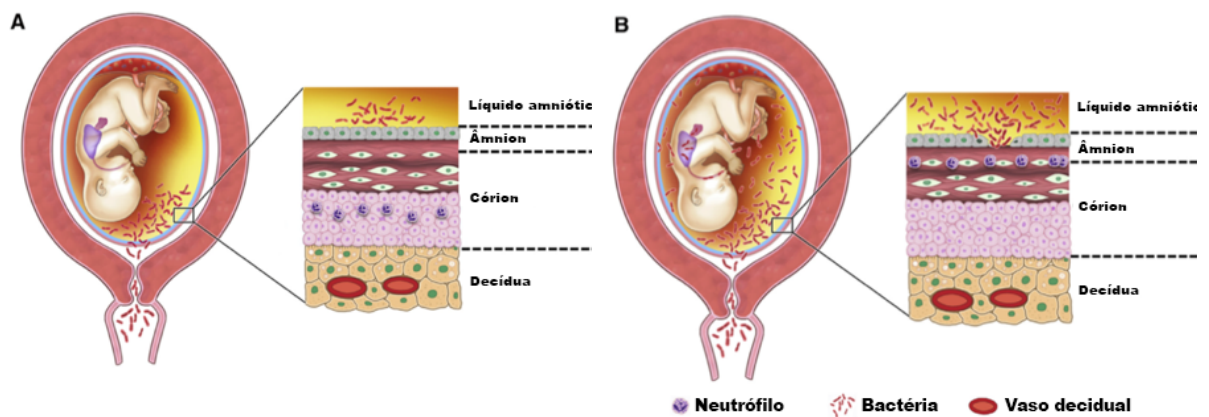


Figura 3 - Progressão da infecção intramniótica por via ascendente. Na ilustração A vê-se a invasão da cavidade amniótica por infecção ascendente da vagina. Na ilustração B vê-se a extensa invasão microbiana que resulta em infecção fetal e lesão nas membranas corioamnióticas. Adaptado de Kim MJ, Romero R, Gervasi MT, Kim JS, Yoo W, Lee DC, Mittal P, Erez O, Kusanovic JP, Hassan SS, Kim CJ. *Lab Invest.* 2009;89(8):924-36; *apud* Kim *et al* 4

No caso de infecções por via hematogênica os patógenos mais comuns são *Listeria monocytogenes*, *Treponema pallidum*, *Yersinia pestis*, citomegalovírus e *Plasmodium species*. A CA também pode ocorrer em membranas intactas e este processo está associado principalmente a algumas espécies de *Ureaplasma* e ao *Mycoplasma hominis*. Vírus, parasitas e, mais

raramente, fungos, também podem estar associados com diagnóstico de coriomionite ⁴.

A intensidade do processo inflamatório placentário pode ser classificada em dois graus: grau 1 – leve a moderado – caracterizada por pequenos grupos de neutrófilos que infiltram difusamente o córion, disco coriônico ou âmnion; grau 2 – grave – caracterizado pela presença de pelo menos três micro abscessos coriônicos, definidos como uma confluência de pelo menos 10 x 20 células. Micro abscessos normalmente estão localizados entre o córion e a decídua e/ou abaixo do disco coriônico. A classificação grau 2 também é aplicada para os casos de bandas contínuas de neutrófilos no córion. A progressão do processo inflamatório é classificada em estágios: estágio 1 – infiltração neutrofílica limitada ao córion; estágio 2 – infiltração neutrofílica do tecido coriônico conectivo e/ou âmnion ou disco coriônico e estágio 3 – corioamnionite necrotizante com necrose do epitélio amniótico Figura 4 ⁴.

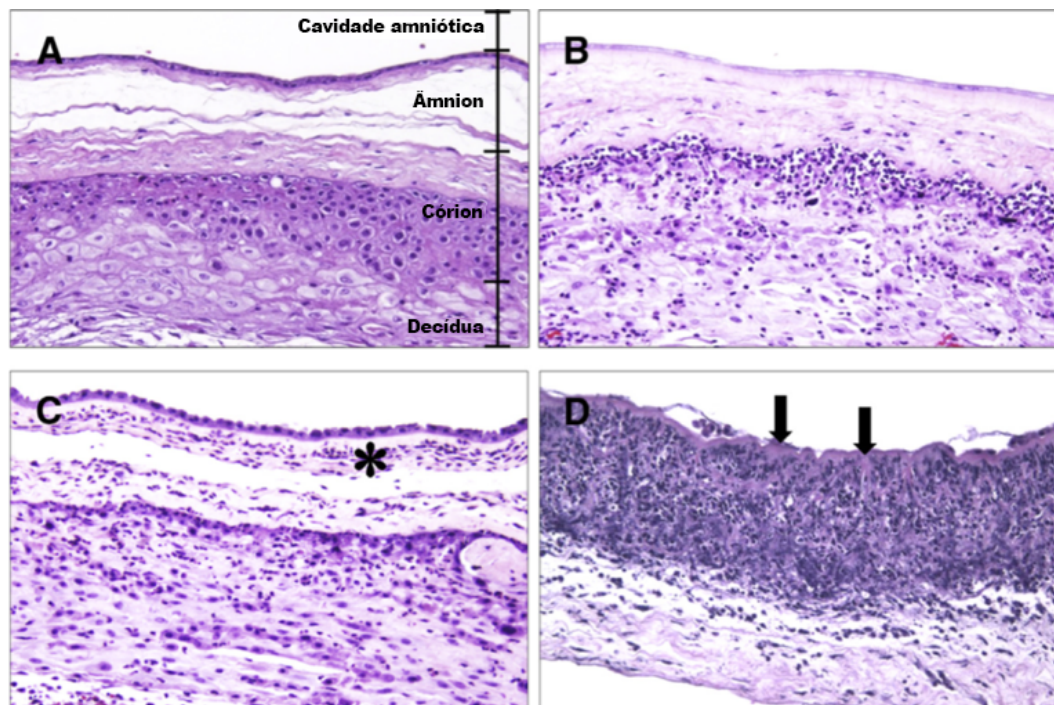


Figura 4 - Caracterização histopatológica do processo inflamatório placentário. A: corte histológico de membranas corioamnióticas normais. B: infiltração neutrofílica limitada ao córion. C: infiltração neutrofílica do tecido coriônico conectivo (*) e/ou âmnion ou disco coriônico. D: corioamnionite necrosante com necrose do epitélio amniótico. Adaptado de Kim *et al* ⁴

A CA clínica é definida pela presença de febre materna (temperatura $\geq 37,8$ °C) e pelo menos dois dos seguintes: taquicardia materna (> 100 batimentos/min), taquicardia fetal (≥ 160 batimentos/min), leucocitose materna ($\geq 15.000/\text{mm}^3$), líquido amniótico com odor fétido, e

proteína C reativa (PCR) elevada. Entretanto, na maioria das vezes os sintomas clínicos maternos são inexistentes e o diagnóstico de corioamnionite só pode ser feito ao nascimento com o estudo anátomo-patológico da placenta. O aumento da prevalência de CA aguda em partos prematuros enfatiza o papel da inflamação aguda nestes casos⁴.

A CAH caracteriza-se pela invasão de patógenos em tecidos normalmente estéreis ⁶ e é mais frequente que a CA clínica, mesmo quando a gestante apresenta culturas positivas ⁹. Os marcadores histológicos da corioamnionite incluem infiltração neutrofílica no espaço subcoriônico, placa coriônica e membranas placentárias. Elementos microbiológicos e bioquímicos também podem ser usados para a definição de corioamnionite histológica ¹⁰. O exame histológico da placenta é reconhecido como o padrão ouro para o diagnóstico de CA ¹¹.

A incidência de CAH aumenta para 48% entre o total de placentas analisadas quando ocorre rotura prematura de membranas. A rotura prolongada de membranas por mais de 24 horas pode aumentar em cerca de 2 a 10 vezes a incidência de sepse neonatal precoce em RNPT devido à facilidade de contaminação por via ascendente. Quando a rotura prematura de membranas está associada à CAH a incidência de sepse neonatal precoce aumenta mais de quatro vezes ⁵.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que cerca de 15 milhões de RNPT nasçam por ano, destes aproximadamente três milhões nascem antes de 34 semanas de idade gestacional^{1,2}. Pelo menos um quarto dos partos prematuros ocorre devido à infecção bacteriana intrauterina ⁶. O aumento na sobrevivência de RNPT extremos traz a necessidade de melhor compreender as comorbidades neonatais descritas para essas crianças^{1,4}. A CAH tem sido considerada um fator importante pelo maior grau de prematuridade e maior instabilidade clínica do RN, e também como fator independente e maior incidência de displasia broncopulmonar (DBP) e hemorragia peri-intraventricular (HPIV)^{3,5}.

1.1. CORIOAMINIONITE E DISPLASIA BRONCOPULMONAR

Apesar dos evidentes avanços clínicos em terapia intensiva neonatal, a DBP representa a maior seqüela respiratória do período neonatal, estando associada a aumento no tempo de internação hospitalar, aos custos com cuidados em saúde e aos efeitos negativos no crescimento e desenvolvimento global do indivíduo^{8,12}.

As primeiras descrições de DBP foram feitas por Northway *et al* em 1967¹³. Os avanços em terapia intensiva neonatal nos últimos 50 anos proporcionaram uma evolução no conhecimento da fisiopatologia e do quadro clínico da DBP¹⁴. A DBP foi inicialmente descrita em uma série de RNPT que apresentavam quadros clínicos graves de síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido (SDR) e que foram tratados com oxigênio suplementar em altas concentrações e ventilação pulmonar mecânica. As radiografias de tórax mostravam hiperexpansão pulmonar (Figura 5) e as análises microscópicas mostravam hiperplasia e metaplasia em mucosa brônquica, secreção mucosa e áreas de enfisema alveolar adjacente a áreas de atelectasias, infiltrado inflamatório e anomalias vasculares (Figura 6). A Figura 7 mostra a comparação histológica de um pulmão normal e um com DBP.

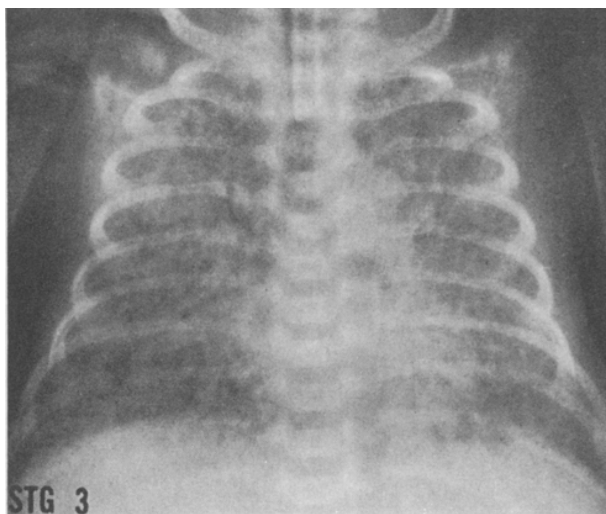


Figura 5 - Radiografia de tórax de RN com aproximadamente 15 dias de vida em ventilação mecânica com displasia broncopulmonar. Observam-se áreas de broncograma aéreo e densidade irregular bilateral. Fonte: Northway *et al.*¹³

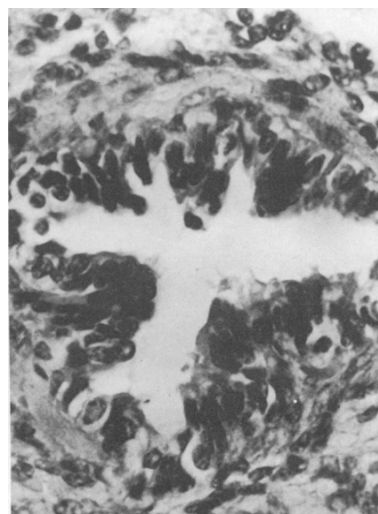
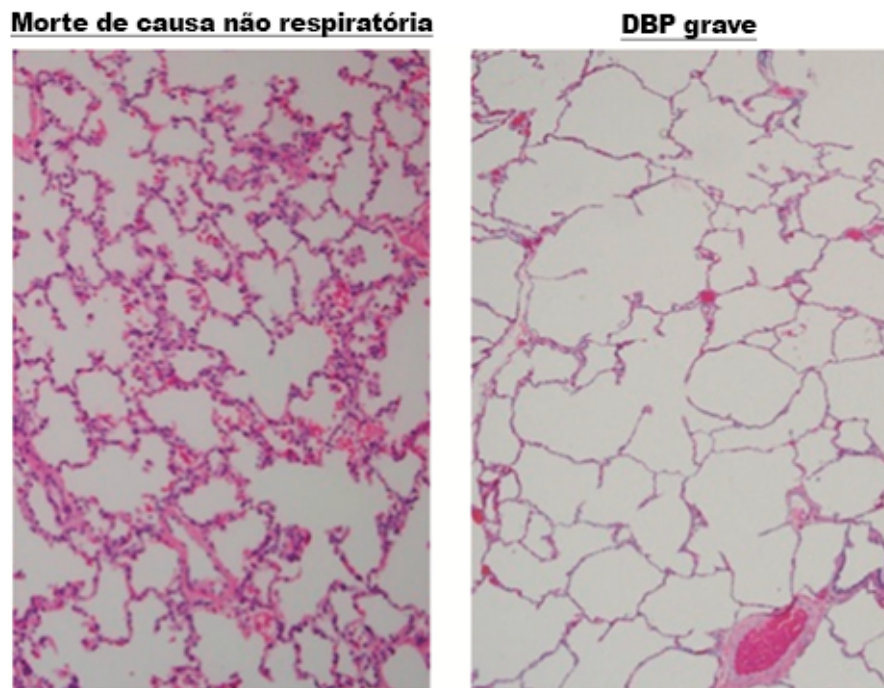


Figura 6 - Peça histológica de parênquima pulmonar de RN com displasia broncopulmonar. Observam-se metaplasia bronquiolar e hipertrofia muscular peribronquiolar. Fonte: Northway *et al.*¹³

Com o surgimento de novas modalidades terapêuticas, tais como a terapia de reposição de surfactante, o uso de pressão positiva contínua em vias aéreas (CPAP) para diminuir o tempo de ventilação mecânica, o uso de monitores de saturação de oxigênio e a nutrição otimizada, as características atualmente utilizadas na descrição e reconhecimento da DBP mudaram. A “nova” DBP é entendida como consequente ao desenvolvimento pulmonar atrasado caracterizado por decréscimo no número de alvéolos e organização vascular anormal^{15,16}, como ilustrado na Figura 7. Este novo conceito é considerado um desafio para estabelecer uma definição que possa descrever a gravidade da lesão pulmonar e, ao mesmo tempo, prever o desempenho respiratório de uma doença em constante evolução.



A- Morte de causa não respiratória B- Displasia broncopulmonar grave

Figura 7 - Comparação de duas peças histológicas pulmonares. A: neonato falecido por causa não respiratória. B: neonato falecido com quadro de DBP grave. Fonte: Abman, JH¹⁷

A DBP é uma das poucas doenças que atualmente é definida pela sua forma de tratamento e não pela sua fisiopatologia ou quadro clínico, como descrito na Tabela 1. Esta limitação tem gerado associações inconsistentes de DBP com disfunção respiratória a longo prazo em diferentes estudos. Uma das grandes dificuldades geradas pela definição atual de DBP é a inabilidade de classificar RNs que morrem de falência respiratória antes de 36 semanas de

idade gestacional corrigida. O maior problema de se incluir estes lactentes em qualquer classificação de DBP é a dificuldade de excluir outras causas para sua morte. O uso de estratégias ventilatórias como cânula nasal de alto fluxo que fornecem pressões expiratórias finais variadas também têm dificultado a inserção destes pacientes nas classificações de DBP. Outro grupo difícil de classificar é o de pacientes que necessitam de suporte ventilatório como pressão expiratória final positiva e que apresentam anormalidades no trato respiratório com mínima, ou até mesmo nenhuma, lesão no parênquima pulmonar. Estudos de imagens como ressonância magnética (RM) funcional para avaliar a estrutura pulmonar, biomarcadores e estratégias de estudos de função pulmonar no RN devem ser desenvolvidas no futuro para uma nova classificação de DBP baseada na fisiopatologia. Apesar deste contexto, é fato que a definição atual de DBP não abrange os anseios de todos os pesquisadores, mas ela é relativamente simples de ser utilizada, fornece uma predição razoável do desempenho respiratório futuro e pode contribuir na melhora dos cuidados neonatais ¹⁴.

Tabela 1- Critérios para definição de Displasia Broncopulmonar

Características		
IG	< 32 semanas	≥ 32 semanas
Avaliação	36 semanas de IGC ou data da alta hospitalar *	> 28 dias mas < 56 dias de vida ou data da alta hospitalar*
Tratamento com oxigênio > 21% por pelo menos 28 dias mais		
DBP leve	Ar ambiente com 36 semanas de IGC ou alta hospitalar*	Ar ambiente com 56 dias de vida ou alta hospitalar*
DBP moderada	Necessidade <30% O ₂ com 36 semanas de IGC ou alta hospitalar*	Necessidade <30% O ₂ com 56 dias de vida ou alta hospitalar*
DBP grave	Necessidade ≥30% O ₂ e/ou necessidade de pressão positiva com 36 semanas de IGC ou alta hospitalar*	Necessidade ≥30% O ₂ e/ou necessidade de pressão positiva com 56 dias de vida ou alta hospitalar*

Observações: *o que acontecer antes, 36 semanas de IGC e 56 dias de vida ou data da alta hospitalar.

IG: idade gestacional; IGC: idade gestacional corrigida

Fonte: Baraldi e Filipone (2007) ¹⁸ apud Bancalari e Jain ¹⁴

A etiologia da DBP é multifatorial. Os fatores de risco comprovados para DBP são prematuridade, baixo peso ao nascer, SDR, sepse, ducto arterioso pérvio, suplementação de oxigênio e ventilação pulmonar mecânica. A exposição ao oxigênio foi uma das principais condições mencionadas nas primeiras descrições de DBP. Esta condição permanece como

processo etiopatogênico na DBP, mas estudos recentes sugerem que isoladamente a suplementação de oxigênio não é um requisito absoluto para seu desenvolvimento¹⁵. Estudos de DBP em modelos animais mostraram que a hiperóxia está associada ao aumento na gravidade das lesões pulmonares.

Acrescenta-se ainda que quanto mais prematuro for o pulmão, as lesões pulmonares tendem a ocorrer com ofertas menores de suplementação de oxigênio¹⁶. As evidências de que altas concentrações de oxigênio diretamente causam ou pioram quadros de DBP são grandes. Um exemplo seria a comparação entre a oferta de oxigênio a RNs que nascem deprimidos com necessidade de ressuscitação. Os RNs que são ressuscitados com oxigênio a 100%, quando comparados àqueles com oxigênio a 21%, apresentam desequilíbrio oxidativo que podem durar até 28 dias após o nascimento, fato relacionado ao aumento da mortalidade. Dados experimentais e circunstanciais em modelos animais e em humanos sugerem que a suplementação de oxigênio contribui ao desenvolvimento de DBP. A hipoxia, assim como a hiperóxia, também está associada ao pior desenvolvimento pulmonar.

Crianças prematuras em ventilação mecânica apresentam inflamação e edema crônicos da árvore brônquica que contribuem para a inativação de surfactante, líquido lipoprotéico responsável pela diminuição da tensão superficial e por minimizar o colapso alveolar (Figura 8).

A ventilação pulmonar mecânica é uma intervenção bastante comum em terapia intensiva neonatal, mas a frequente lesão tecidual e inflamação estão associadas ao aumento na incidência de DBP. A prática de hipercapnia permissiva diminuiu o tempo de ventilação mecânica e diminuiu o risco de estenose subglótica. Entretanto, os valores alvo para gases sanguíneos nos RNPT apresentam controvérsias, especialmente quando relacionados a resultados a longo prazo como a DBP. Estudos em modelos animais mostraram o benefício da hipercapnia permissiva na redução da lesão pulmonar em análises histopatológicas. Por outro lado, existe um consenso geral de que evitar volutrauma e barotrauma deve ser o objetivo principal enquanto o RNPT encontra-se em ventilação mecânica¹⁴⁻¹⁶.

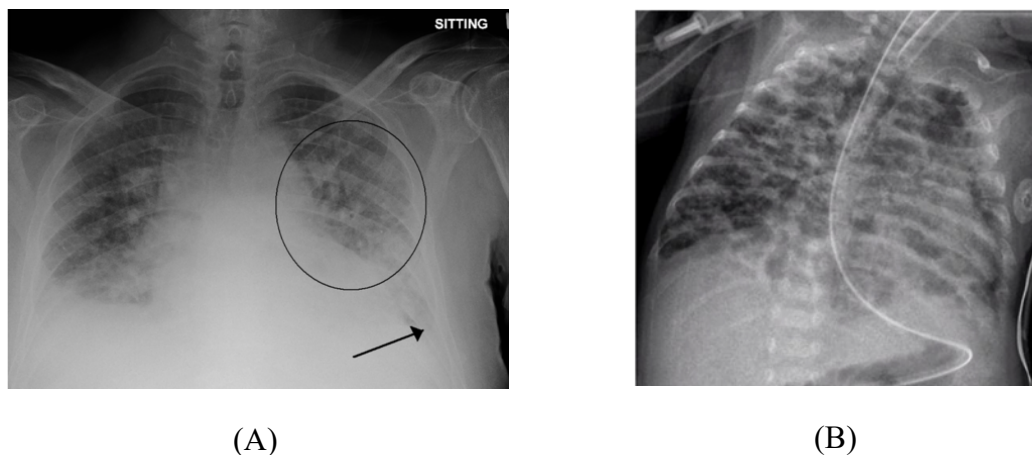


Figura 8 – Radiografia de recém-nascido com destaque para o edema (A) e para a inflamação (B) em árvore brônquica decorrentes de ventilação mecânica. Fonte: Rajiah, 2015¹⁹

O desenvolvimento adequado do epitélio alveolar distal e da rede de capilares é essencial à morfogênese normal dos pulmões. A DBP pode alterar tanto o tamanho quanto a morfologia da rede capilar distal, afetando assim o desenvolvimento e a função pulmonar (Figura 9).

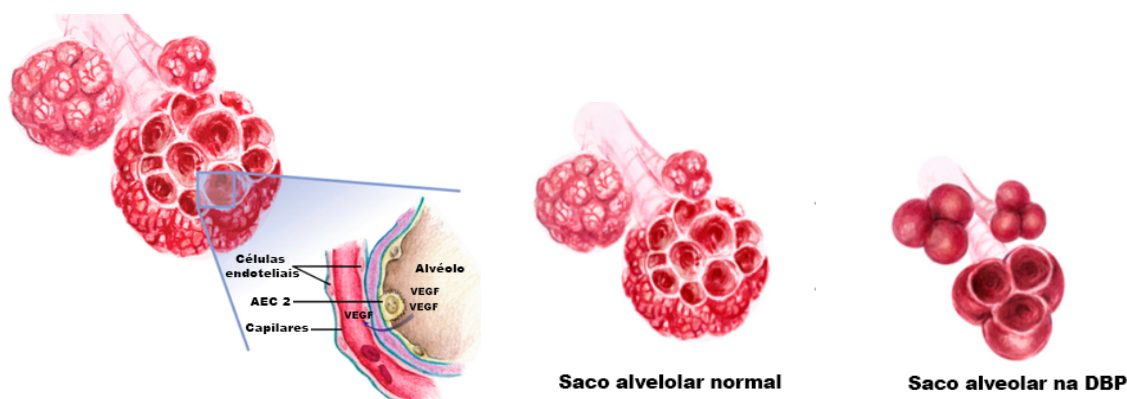


Figura 9 - Alterações morfológicas pulmonares secundárias à displasia broncopulmonar e interações propostas entre VEGF e seus receptores durante a alveolarização. VEGF é secretado pelo epitélio respiratório e sinaliza para seus receptores localizados no endotélio vascular para promover a angiogênese e direcionar a alveolarização. A hiperóxia reduz a expressão de VEGF e dessa forma prejudica alveolarização. AEC2: célula epitelial alveolar tipo 2. Adaptado de Thebaud *et al*¹⁷

O desenvolvimento alveolar é um processo complexo de interações mesenquimais e epiteliais e o desenvolvimento microvascular apresenta múltiplas etapas que requerem a expressão de fatores angiogênicos, incluindo o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). A hiperóxia reduz a expressão de VEGF nos pulmões e dessa forma prejudica a alveolarização e capilarização pulmonar. Esse processo está associado à DBP¹⁶.

A persistência do canal arterial (PCA) sintomática e a administração de fluidos em volumes elevados estão relacionadas ao surgimento de edema pulmonar e posteriormente de DBP. Na presença de PCA, o *shunting* da circulação sistêmica para a circulação pulmonar aumenta o fluxo sanguíneo pulmonar e quando não há uma resposta fisiológica efetiva ocorre edema e lesão endotelial ¹⁶. Prematuros extremos com PCA apresentam níveis séricos elevados de fator de necrose tumoral (TNF α) e prostaglandina F1 α . Essas crianças também apresentam níveis elevados de mieloperoxidase em análises de aspirados de fluidos traqueais que indicam influxo neutrofílico ²⁰. O fechamento medicamentoso ou até mesmo cirúrgico do canal arterial está associado à diminuição das concentrações das citocinas citadas acima e diminuição no risco de DBP ¹⁶.

Estudos clínicos sugerem que a resposta inflamatória do pulmão fetal ou prematuro à infecção e lesões, se não for causa direta de DBP, está relacionada à exacerbação da gravidade da DBP^{21,22}. O aumento dos níveis de mediadores inflamatórios nos tecidos placentários, nos aspirados traqueais e no sangue corroboram o importante papel da resposta inflamatória intra e extrauterina no desenvolvimento e na gravidade da DBP. Estes mediadores prejudicam a maturação pulmonar, a septação alveolar e remodelamento vascular ¹⁶.

A CAH tem sido associada à diminuição no risco de SDR e ao aumento na incidência de DBP. Esta associação pode ser alterada por fatores neonatais como uso de esteroides antenatal, duração e magnitude da exposição fetal à inflamação, a resposta inflamatória fetal, patógenos envolvidos e fatores pós-natais. Estímulos inflamatórios de baixo grau podem proteger paradoxalmente a criança prematura de SDR moderada e grave devido a uma aceleração na maturação do sistema surfactante.

Em 2009, Kramer *et al*, em um estudo experimental em ovelhas, demonstraram que a administração intramniótica de endotoxina de *Escherichia coli* estava associada ao aumento na síntese da porção proteica do surfactante (SP-A, SP-B, SP-C e SP-D), aumento na síntese da porção lipídica do surfactante (fosfatidilcolina saturada) e aumento na complacência pulmonar. O mesmo estudo também observou diminuição no número de alvéolos em sete dias, diminuição dos fatores de crescimento endotelial com dois dias e aumento na espessura do músculo liso arteriolar. Estes resultados demonstram uma associação da infecção/inflamação com a aceleração do desenvolvimento pulmonar e simplificação alveolar e microvascular típicas da DBP ²³.

A ativação de vias pró-inflamatórias no pulmão fetal após exposição à CAH pode ser

exacerbada na vida pós-natal por ventilação pulmonar mecânica, PCA e infecções^{16 1}. Recém-nascidos prematuros que foram expostos à CAH e que apresentaram síndrome de resposta inflamatória fetal evoluem com pior resposta ao surfactante exógeno, associado ao maior tempo de ventilação mecânica e alto risco de desenvolver DBP²⁴.

O desequilíbrio pulmonar e sistêmico entre fatores pro-inflamatórios e anti-inflamatórios tem papel importante na evolução da DBP. A contribuição da CAH no processo inflamatório pulmonar e aumento no risco de DBP pode ser avaliado pela análise do líquido amniótico e do aspirado traqueal poucas horas após o nascimento. As citocinas IL-6, TNF α , IL-1 β e IL-8 estão elevadas tanto no líquido amniótico de gestantes que tiveram partos prematuros quanto em aspirados traqueais de prematuros. A deficiência de antagonista de receptor de IL-1 (IL-1Ra) que é um antagonista endógeno da IL-1 β tem sido encontrada em RNs com DBP¹⁶. A alta expressão destas citocinas pro-inflamatórias estimulam o influxo de neutrófilos e aumento da apoptose das células epiteliais do parênquima pulmonar²⁵.

Apesar das evidências experimentais em modelos animais sugerirem uma associação evidente entre infecção/inflamação e DBP, os estudos clínicos mostram resultados conflitantes^{11, 26, 27}. A demonstração desta associação em humanos é complexa devido aos diversos fatores confundidores como idade gestacional, variações nas definições de DBP e SDR, diferentes critérios de classificação histológica das placentas, uso de corticoide antenar e fatores pós-natais. Por outro lado, os estudos concordam que o processo inflamatório relacionado à CA no período fetal torna a pulmão do RNPT mais vulnerável a insultos pós-natais. Estes pacientes apresentam resposta inflamatória amplificada no período neonatal quando comparados a outros RNs que não foram expostos a esse processo inflamatório no período fetal^{11,21,26-28}.

1.2.CORIOAMNIONITE E LESÕES NO CÉREBRO EM DESENVOLVIMENTO

Como visto nos desfechos respiratórios, os efeitos neurológicos da CA no RNPT também são controversos. Apesar de estudos recentes terem explorado a possibilidade de associação entre CA e lesão cerebral, a maioria deles têm demonstrado que a CA não atua com um fator independente, mas as evidências ainda são conflitantes^{22,29}.

As principais lesões cerebrais que afetam os prematuros são a hemorragia peri-

intraventricular (HPIV), ilustradas nas Figuras 10 a 14, e a leucomalácia periventricular cística (LPV), ilustrada nas Figuras 15 e 16, as quais podem ser rastreadas por exames de imagem: ultrassonografia transfontanelar (USGTF) e ressonância magnética (RM) do crânio.

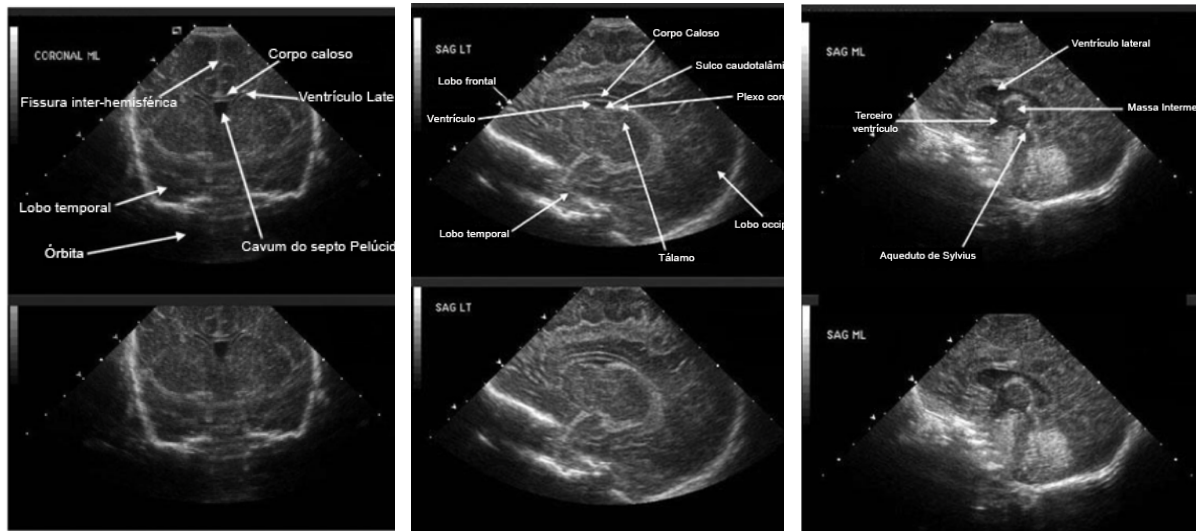


Figura 10 - Ultrassom transfontanelar de recém-nascidos prematuros normais, em cortes coronal, sagital esquerdo e sagital medial (da esquerda para a direita). Fonte: Rajiah, 2015¹⁹

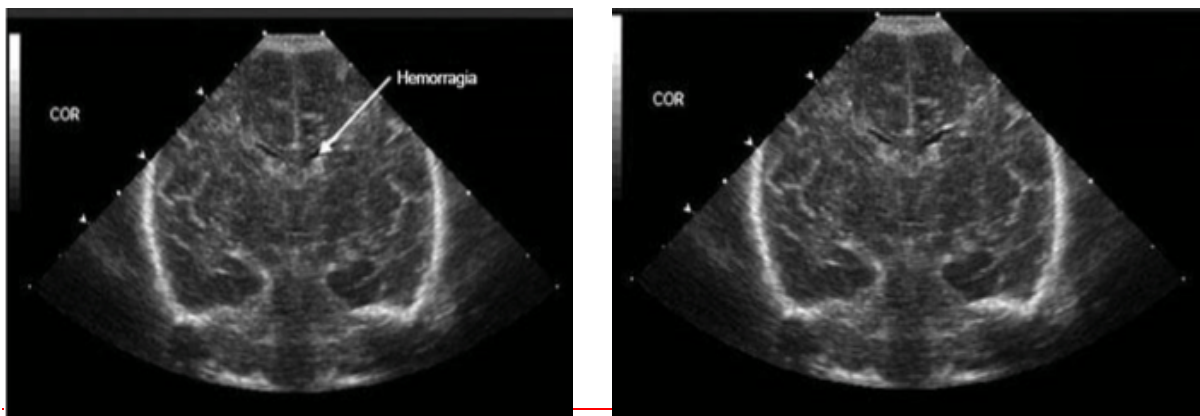


Figura 11 - Hemorragia Peri-Intraventricular Grau I – corte coronal. Fonte: Rajiah, 2015¹⁹

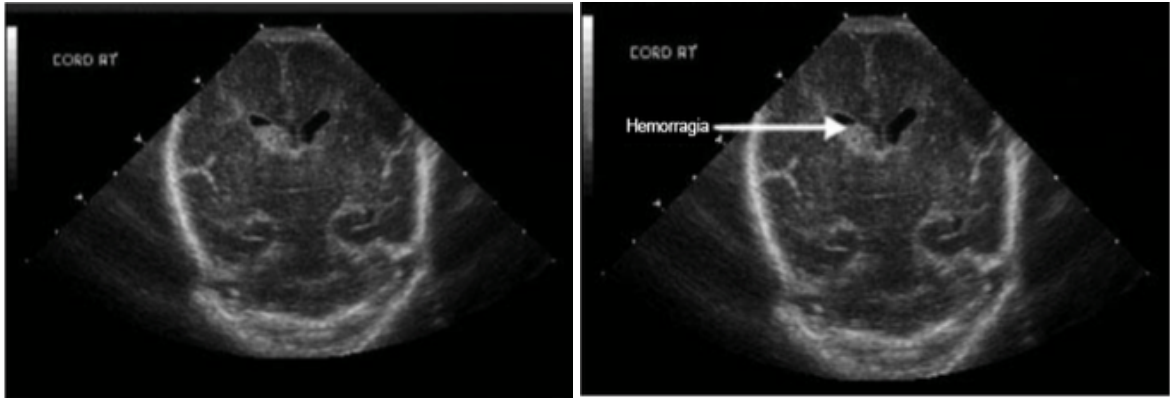


Figura 12 - Hemorragia Peri-Intraventricular Grau II – corte coronal. Fonte: Rajiah, 2015 ¹⁹

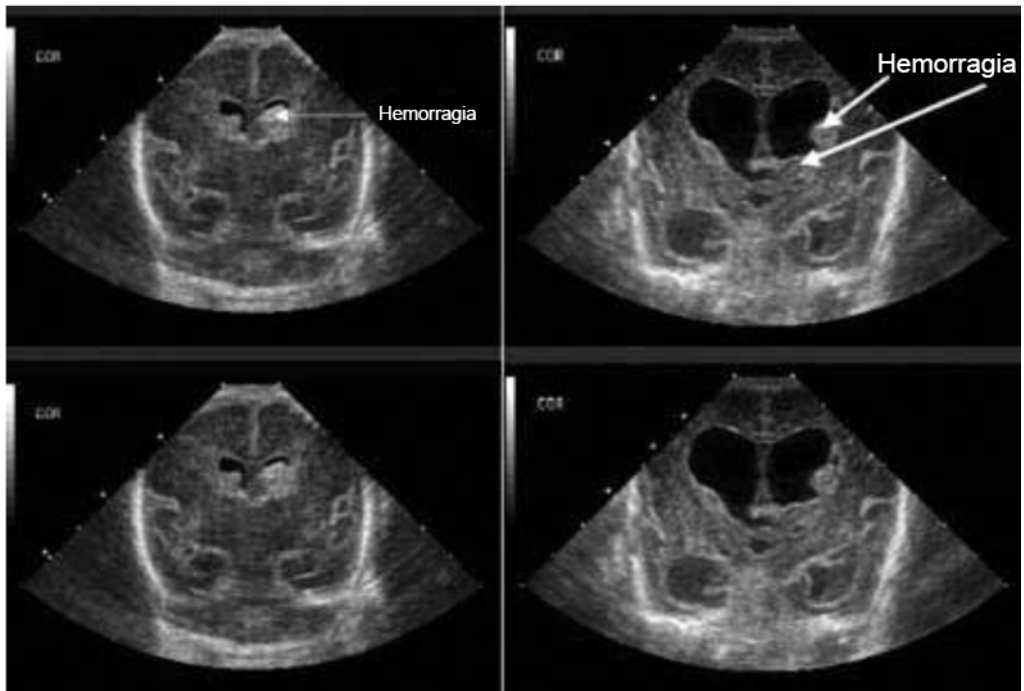


Figura 13 - Hemorragia Peri-Intraventricular Grau III – cortes coronais. Fonte: Rajiah, 2015 ¹⁹

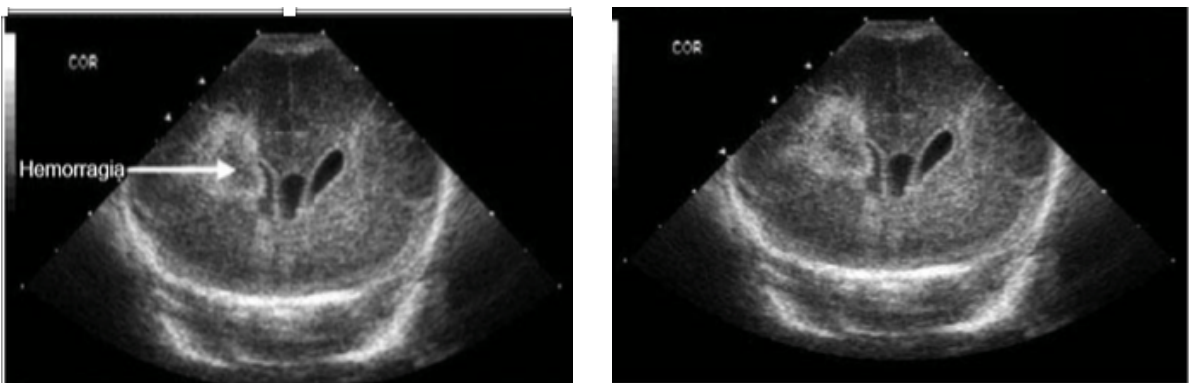


Figura 14 - Hemorragia Peri-Intraventricular Grau IV – corte coronal. Fonte: Rajiah, 2015 ¹⁹

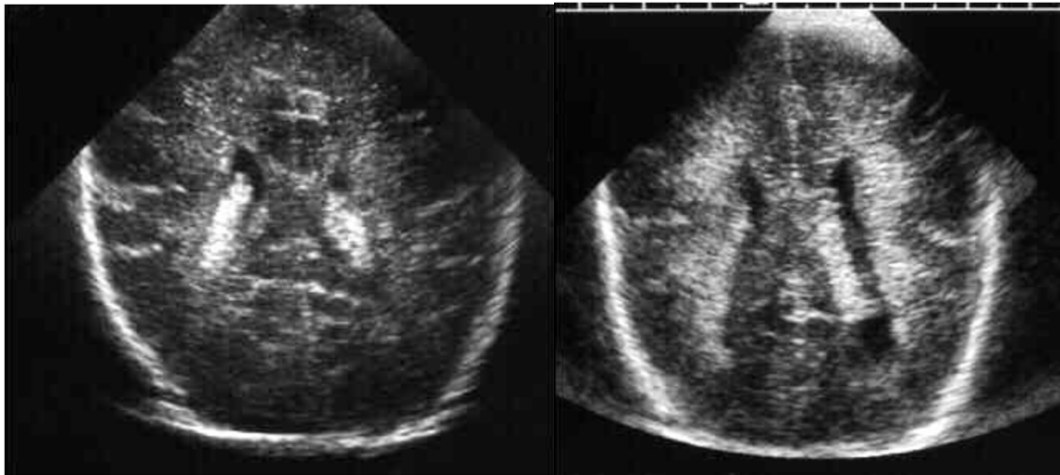


Figura 15 - Comparação de ultrassom transfontanelar com e sem leucomalácia periventricular. Fonte: Rajiah, 2015 ¹⁹.

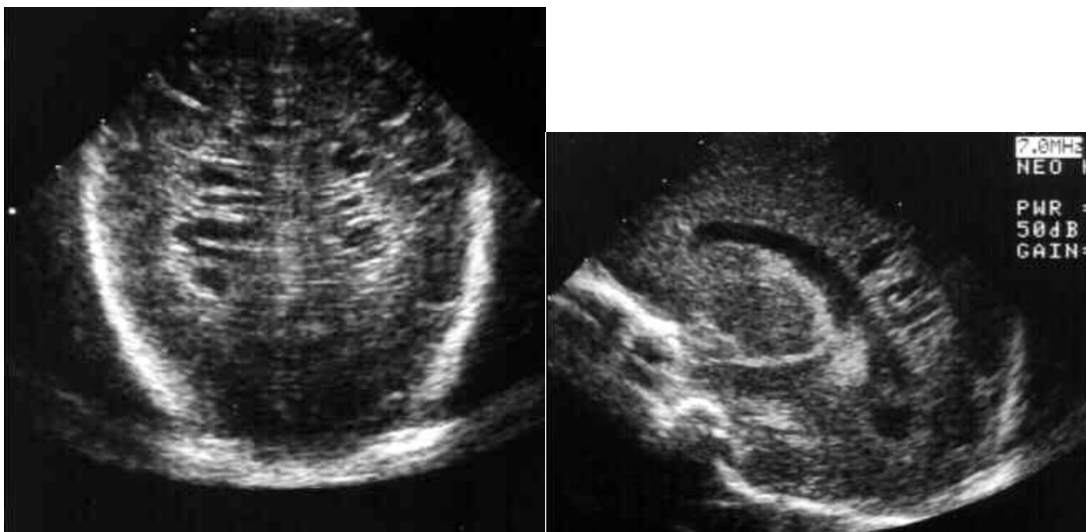


Figura 16 - Ultrassom transfontanelar: leucomalácia periventricular cística em recém-nascido prematuro com 3 semanas de vida. Fonte: Rajiah, 2015 ¹⁹.

Nos serviços de Neonatologia tem-se como rotina bem estabelecida realizar USG transfontanelar entre o 4º e o 7º dias de vida de todos os RN com peso de nascimento menor que 1.500 gramas e/ou idade gestacional abaixo de 34 semanas com o objetivo de rastrear HPIV, que é estratificada segundo a classificação de Papile ³⁰ (Quadro 1).

Quadro 1 - Classificação de Papile para hemorragia perintraventricular ³⁰

Grau	Características
I	Hemorragia restrita à matriz germinativa
II	Hemorragia intraventricular sem dilatação ventricular
III	Hemorragia intraventricular com dilatação ventricular
IV	Hemorragia intraparenquimatosa

Na existência de HPIV deve-se repetir semanalmente a USGTF no primeiro mês de vida, uma vez que essa ocorrência está associada a risco aumentado de novas lesões, como a hidrocefalia pós-hemorrágica, leucomalácia periventricular, hemorragia cerebelar e atrofia cortical e supratentorial. No caso de não haver HPIV orienta-se repetir o exame após uma semana e com um mês de vida.

A RM é indicada entre 36 e 40 semanas de idade corrigida na fase de estabilidade clínica para acompanhar evolução da HPIV e detectar lesões consequentes.

A classificação da HPIV pode ser agrupada em grau leve (HPIV I e II) ou grave (HPIV III e IV). Apesar da plasticidade cerebral da criança e de mecanismos de lateralização cerebral serem fatores importantes de proteção e recuperação do potencial do seu neurodesenvolvimento ou minimizar o efeito deletério da hemorragia no cérebro em desenvolvimento em todas as formas de HIPV, os tipos graves tendem a desencadear morbidade significativa a longo prazo, como paralisia cerebral, atraso do desenvolvimento neurocognitivo e necessidade de reabilitação^{31,32}.

A HPIV tipicamente se inicia na matriz germinativa, a qual é ricamente vascularizada e a base de células precursoras neuronais. A HPIV severa, graus 3 e 4, está associada com aumento da mortalidade e morbidade no período neonatal. A patogênese da HPIV é multifatorial e podem envolver fatores intravasculares, vasculares e extravasculares ³.

A incidência de HPIV em crianças prematuras tem diminuído nos últimos 25 anos, o que representa um importante avanço na assistência a esses neonatos, uma vez que a HPIV está associada a prognóstico desfavorável no desenvolvimento global, com distúrbios motores e cognitivos decorrentes da diminuição da mielinização e do número de axônios, dendritos e sinapses no sistema nervoso central ³³. Entretanto, existe grande variação nos dados apresentados por diferentes centros de neonatologia. Um grande estudo brasileiro realizado no

Estado de São Paulo reporta uma queda significativa na incidência de HPIV ao longo de 15 anos entre RNPT, caindo de 50,9% em 1995 para 11,9% em 2005³³. Menores peso de nascimento e idade gestacional estão relacionados a maior a incidência de HPIV, com incidência variado de 4 a 32% em diferentes estudos²⁹.

A LPV se refere à necrose da substância branca com uma distribuição característica, principalmente na substância branca lateral e dorsal do ângulo externo dos ventrículos laterais. A incidência reportada também varia bastante (25-75%) entre diversos centros de neonatologia²⁹.

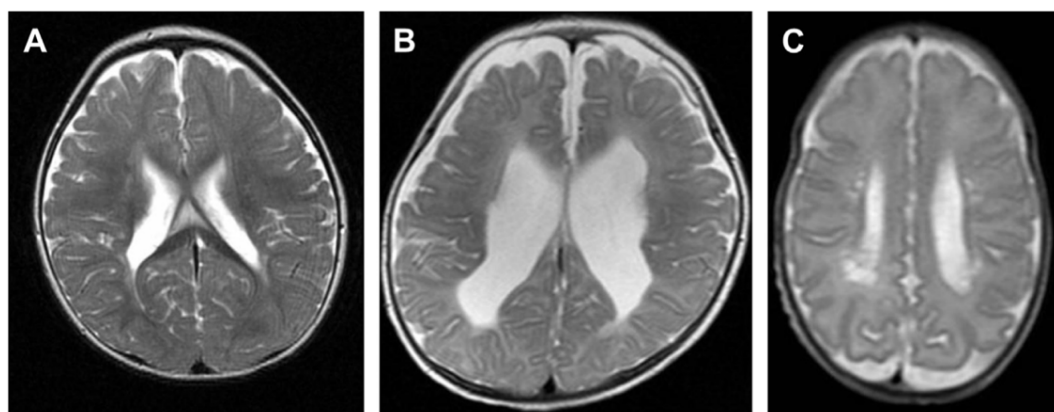


Figura 17 - Imagem de ressonância magnética de recém-nascido com LPV. Adaptado de Imamura *et al*³⁴

Apesar dos inúmeros avanços tecnológicos nas unidades de terapia intensiva neonatal proporcionarem um aumento na sobrevivência de RNPT em âmbito mundial, esses resultados não têm sido acompanhados por menor proporção de prematuros com deficits neurológicos. Os dados mostram que, em valores absolutos, os RNPT com problemas neurológicos aumentaram²⁹. O impacto clínico destas lesões cerebrais pode ser bastante grave de acordo com Inder e Volpe, os quais mostraram que cerca de 60% dos RNs com LPV podem evoluir com paralisia cerebral, além de incidências maiores de deficits motores e cognitivos²⁹.

A fisiopatologia exata da lesão cerebral no prematuro e sua relação com a CAH ainda não é completamente compreendida. A principal hipótese que explicaria esta associação seria um mecanismo mediado por citocinas inflamatórias no qual mediadores vasoativos lesariam o endotélio e favoreceriam o surgimento da HPIV. Além disso, as citocinas pró-inflamatórias realizariam efeito citolítico direto nos oligodendrócitos imaturos ou causariam lesão indireta por ativação da micróglia. Após ativada, a micróglia secreta citocinas pró-inflamatórias,

radicais livres e aminoácidos excitatórios que podem lesar os oligodendrócitos imaturos e consequentemente hipomielinização e lesão da substância branca ¹¹. Todo esse processo afeta a estrutura e a funcionalidade do sistema nervoso central. Estudos de imunohistoquímica *post mortem* em secções de cérebros de RNPT com LPV mostraram concentrações mais elevadas de TNF α , IL 1- β e IL-6 quando comparados àqueles sem sinais de LPV ³⁵ (Figura 17).

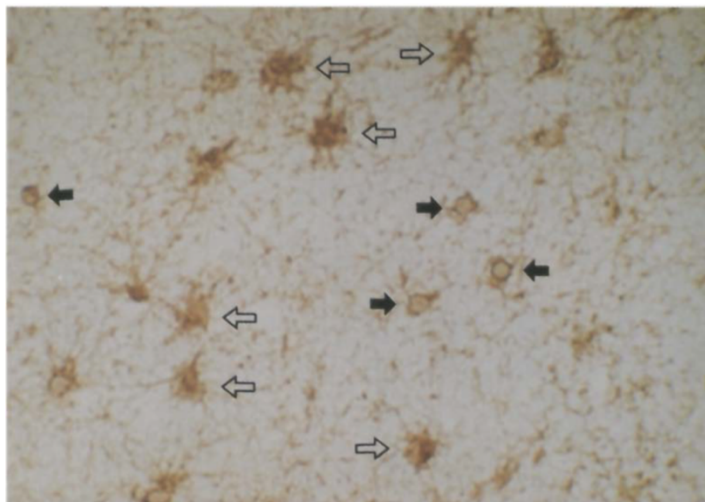


Figura 18 - Lâmina histológica com análise imunohistoquímica *post mortem* de parênquima cerebral de recém-nascido com leucomalácia periventricular. Tecido de substância branca de LPV corado com anticorpos para TNF α .

Setas abertas: células maiores com processos citoplasmáticos proeminentes (astrócitos). Setas sólidas: células menores com processos citoplasmáticos menos proeminentes (células microglias). Adaptado de Yoon *et al* ³⁵

Estudos em modelos animais revelaram associação entre FIRS e lesão cerebral. Como a FIRS induz resposta inflamatória local no cérebro, a CAH pode variar em gravidade e padrão de acometimento fetal em diferentes casos^{36,37}. Esse fato provavelmente explica porque muitos estudos não mostram relação independente entre CAH e lesão cerebral em prematuros.

Dentro deste contexto, observa-se que os dados literários atualmente disponíveis mostram resultados conflituosos sobre o real impacto da CAH na modulação de morbidade do parênquima pulmonar e do cérebro de crianças que foram expostas à CAH no período fetal.

1.3.HIPÓTESE DO ESTUDO

Frente aos dados atualmente reportados e discutidos na literatura médica, a hipótese deste estudo é de que a CAH seja moduladora positiva para o aparecimento de HIPV, LPV e DBP em RNPT.

1.4.JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

As consequências físicas e no neurodesenvolvimento de RNPT associadas à CAH podem afetar a saúde global do indivíduo em diversas etapas da vida. Como os dados da literatura ainda apresentam resultados conflitantes sobre o impacto da CAH no aparecimento de comorbidades como a DBP, HPIV e LPV de RNPT, este estudo procura trazer dados que possam contribuir com um melhor e mais aprofundado conhecimento sobre o real estado dessa correlação; com o reconhecimento de fatores de risco maternos e fetais para a CAH com o intuito de se antecipar, evitar ou minimizar o seu aparecimento; e com a qualificação da assistência às díades mãe-RN de risco para CAH para promover o adequado desenvolvimento global dessas crianças.

2. OBJETIVOS

2.1.GERAL

- Analisar o papel da CAH como moduladora do aparecimento de lesões pulmonares (DBP) e cerebrais (HIPV e LPV) em um grupo de RNPT em dois hospitais públicos do Distrito Federal.

2.2.ESPECÍFICOS

- (A) Reconhecer e descrever:
 - as consequências da CAH materna para o pulmão e para o cérebro de RNPTs;
 - os parâmetros clínicos maternos que possam estar relacionados à CAH: número de consultas pré-natais, diabetes mellitus, doença hipertensiva, ITU e CA clínica;
 - os desfechos perinatais e neonatais associados à CAH;
 - as diferenças nas características maternas e neonatais entre os hospitais do estudo.
- (B) Fornecer dados que embasem uma assistência médica mais qualificada dentro de um contexto de saúde pública e que permitam diminuir a prevalência de causas evitáveis de CA.

3. MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (parecer consubstanciado número 2.407.175 de 30 de novembro de 2017) (Anexo 1) e esteve em conformidade com os princípios éticos para pesquisa envolvendo seres humanos estabelecidos pela Associação Médica Mundial (Declaração de Helsinque, atualizada em 2013) em todas as suas etapas.

Esta pesquisa foi desenhada e executada como um estudo observacional, descritivo e prospectivo de uma amostra de acesso por conveniência constituída por mães e seus RNPT nascidos entre 24 e 34 semanas de idade gestacional nas maternidades do Hospital Universitário de Brasília (HUB) e do Hospital Regional de Sobradinho (HRS), ambos no Distrito Federal, no período entre 1 de dezembro de 2017 a 30 de novembro de 2018.

Os RNPT nascidos entre 24 e 34 semanas de idade gestacional foram acompanhados até completarem 36 semanas de idade corrigida pós-concepcional ou até receberem alta hospitalar. Aqueles nascidos com mais de 32 semanas foram acompanhados até completarem idade pós-concepcional corrigida de 40 semanas ou até a alta hospitalar.

Todas as mães participantes que aceitaram o convite para participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 1).

3.1.VARIÁVEIS MATERNAS E NEONATAIS ESTUDADAS

Para a realização do estudo, elaborou-se uma ficha para coleta dos dados clínicos maternos e neonatais e dados histológicos placentários, além de análise de dados de prontuários médicos, a qual encontra-se em sua formatação original no Apêndice 2.

Todos os dados clínicos colhidos constituíram-se em variáveis que foram avaliadas quanto à correlação com a presença de CA histológica (CAH).

3.2.CONCEITOS UTILIZADOS

A idade gestacional ao nascimento foi definida pela data precisa da última menstruação quando bem datada, pela ecografia gestacional precoce (idealmente entre 10 e 13 semanas) ou através do exame físico do recém-nascido pelo método New Ballard ³⁸.

A SDR foi definida clinicamente como a inabilidade do RN em manter adequada troca de oxigênio associado ao achado radiológico típico (padrão retículo-granular e presença de broncograma aéreo)¹⁶.

A presença do canal arterial pérvio foi definida como a presença dos achados clínicos sugestivos e confirmada com ecocardiograma bidimensional com Doppler¹⁶.

A CA A CA clínica é definida pela presença de febre materna (temperatura $\geq 37,8$ °C) e pelo menos dois dos seguintes: taquicardia materna (> 100 batimentos/min), taquicardia fetal (≥ 160 batimentos/min) leucocitose materna ($\geq 15.000/\text{mm}^3$), líquido amniótico com odor fétido, e proteína C reativa (PCR) elevada.⁴

A CAH foi definida a partir dos laudos anatomopatológicos emitidos pelos médicos patologistas dos Serviços de Anatomia Patológica do HUB e do HRS, segundo os critérios consensualmente estabelecidos pelo infiltrado leucócitos polimorfonucleares nas membranas placentárias, disco coriônico ou cordão umbilical⁴.

A DBP foi definida segundo Baraldi e Filipone (2007)¹⁸, como a necessidade de oxigênio suplementar: 36 semanas de idade pós-concepção para os RNs que nasceram abaixo de 32 semanas ou 56 dias de vida para os nascidos com idade maior ou igual a 32 semanas. A gravidade da DBP foi graduada de acordo com o suporte respiratório requerido quando o RN chegava ao termo.

3.3.CÁLCULO AMOSTRAL

Mesmo sendo uma amostra de acesso por conveniência, o cálculo do tamanho da amostra foi levado em consideração para a representatividade estatística dos resultados, tendo-se uma população baseada no número de RNPT admitidos nos referidos hospitais no período de um ano. Assumiu-se que a amostragem apresentaria distribuição normal e uma variância robusta.

$$n = \frac{N}{\frac{(N-1) \left(\frac{\varepsilon}{z_{\alpha/2}} \right)^2}{p \cdot q} + 1}$$

Onde: *n*: tamanho da amostra; *N*: tamanho da população
ε: erro amostral; $z_{\alpha/2}$: nível de confiança
p: proporção de mães que possuem coriomnionite histológica
q: proporção de mães que não possuem coriomnionite histológica

Fez-se necessário um quesito para se manter a aleatoriedade necessária requerida pelo método probabilístico. Assim, a fórmula abaixo define o parâmetro de intervalo de uma seleção sistemática.

$$k = \frac{N}{n}$$

No cálculo da amostra considerou-se a população alvo como finita, assumindo-se que em média chegam 11 RNPT por mês nestes hospitais, conforme dados históricos dos dois serviços. Assim durante o tempo da coleta de um ano, chegariam 132 RNPT nos dois locais somados.

A variável estimada foi a proporção (p) de RNPT com doenças segundo a situação da mãe, em que, para ser estimada, usou-se o estimador \hat{p} assumindo-se uma distribuição normal, com média $n\hat{p}$ e variância $n\hat{p}(1 - \hat{p})$. Em estudos anteriores sobre o assunto, vários autores usaram para a estimativa de \hat{p} , o valor 0,5, o mesmo também é conhecido por uma estimativa conservadora, já que, $pq \leq 0,25$, sendo $q = 1 - p$. A forma para a obtenção da coleta foi sistemática, em que, a partir do tamanho da amostra e da população definiu-se um intervalo K, tal que a seleção ocorreu de K em K RNPT, tendo sido a primeira criança escolhida aleatoriamente entre as K primeiras e assim as próximas seguiram-se conforme a seleção sistemática.

Neste contexto, as possibilidades de tamanho amostral de acordo com o grau de confiança e erro envolvidos são mostradas na Tabela 2.

Tabela 2 - Tamanho da amostra de acordo com os parâmetros desejados

Confiança	Parâmetro da seleção	Erro		
		1%	5%	10%
99%	n	131	110	74
	K	1	1	2
95%	n	130	98	56
	K	1	2	3
90%	n	129	89	45
	K	1	2	3

Observou-se valores acessíveis de amostragem dentro da realidade dos centros de saúde nos quais a pesquisa foi realizada. Optou-se por desenvolver o estudo com um erro de 5% e confiança de 95%, já que o custo para a coleta não seria alto e existiria tempo suficiente para a extração dos dados, com amostragem mínima de 98 observações de díades mãe-RNPT, com intervalo de coleta de tamanho (K) 2.

3.4.FLUXOGRAMA DAS ETAPAS DO ESTUDO

O fluxograma de estudo foi estruturado em 9 etapas e podem ser observadas na Figura 19. Algumas etapas estão melhor detalhadas ao longo do tópico.

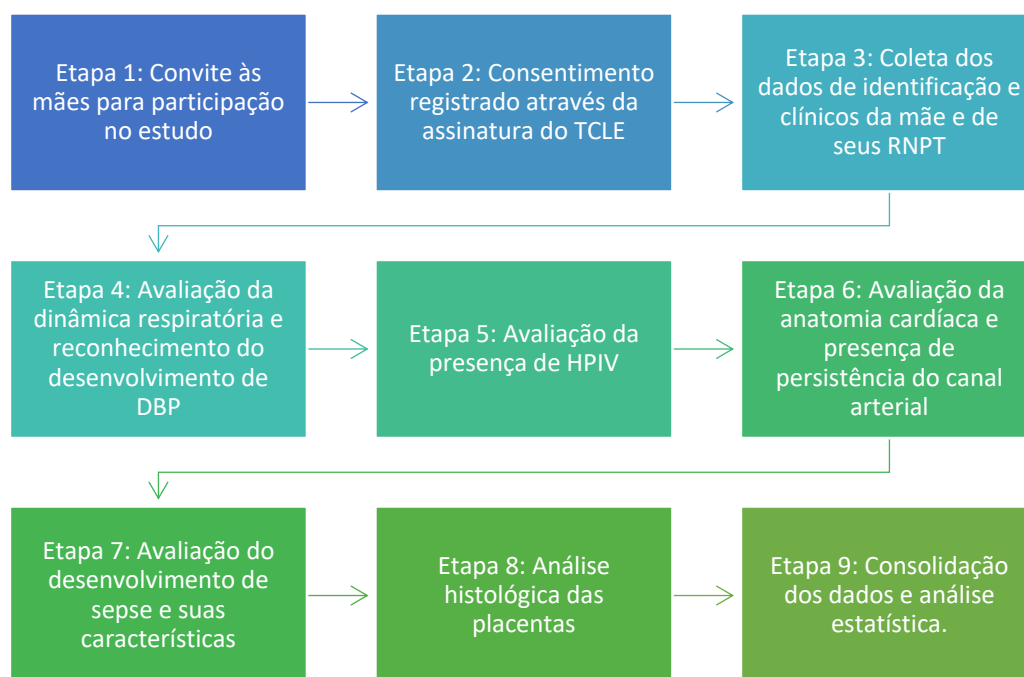


Figura 19 – Fluxograma das etapas de estudo

Para avaliação da dinâmica respiratória e reconhecimento do desenvolvimento de DBP foram utilizados os critérios de Baraldi e Filipone (2007)¹⁸, através do grau de dependência de oxigênio suplementar aos 28 dias de vida e da classificação de sua gravidade de acordo com o suporte respiratório requerido na 36ª semana de idade gestacional corrigida, conforme previamente definida no subitem “3.2. Conceitos Utilizados”.

Os dispositivos utilizados para oferta de oxigênio aos pacientes foram ventilador pulmonar mecânico, modelo Puritan Bennett 840, CPAP de bolhas (buble CPAP) por pronga

nasal, capacete (Hood), cateter nasal e oxigênio livre na incubadora. Os dispositivos utilizados e o modelo de ventilador mecânico foram os mesmos nos dois hospitais.

Para avaliação da presença de HPIV, todos os RNs foram submetidos à USGTF com idades variando de 3 e 15 dias de vida. Foi utilizada a classificação de Papile³⁰ para a definição dos padrões de hemorragia. O aparelho utilizado para USGTF no HUB foi ecógrafo da marca Siemens, modelo Acuson X300, utilizando-se transdutor adequado para o neonato e operado por um mesmo observador para todos os exames realizados. O aparelho utilizado para USGTF no HRS foi ecógrafo da marca GE Medical Systems, modelo Logig E, utilizando-se transdutor adequado para o neonato e operado por um mesmo observador para todos os exames realizados.

Para avaliação da anatomia cardíaca e presença de persistência do canal arterial, RNs o realizaram ecocardiografia com Doppler para avaliação da anatomia cardíaca e presença do canal arterial patente, entre 3 e 14 dias de vida. Entretanto, por questões de limitações dos serviços, nem todos os RNs realizaram a ecocardiografia. O aparelho utilizado para ecocardiografia no HUB foi do modelo Aplio400 da marca Toshiba utilizando-se transdutor adequado para o neonato e operado por um mesmo observador para todos os exames realizados. O aparelho utilizado para ecocardiografia no HRS foi ecógrafo da marca GE Medical Systems, modelo Logig E, utilizando-se transdutor adequado para o neonato e operado por um mesmo observador para todos os exames realizados.

O desenvolvimento de sepse e suas características (precoce ou tardia; germes envolvidos; resposta terapêutica; evolução) foi avaliado a partir de dados clínicos, laboratoriais e de cultura de material biológico (sangue, líquido e/ou urina).

A análise histológica das placentas foi realizada por patologistas experientes dos respectivos setores de Anatomia Patológica dos serviços. Após o nascimento as placentas foram registradas, acondicionadas e encaminhadas aos respectivos setores de Anatomia Patológica.

3.5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO:

Foram incluídos no estudo RNs entre 24 e 34 semanas de idade gestacional ao nascer, de ambos os sexos, independente do número de consultas pré-natais e da procedência das mães, nascidos na maternidade do HUB e no HRS no período de 1º de dezembro de 2017 a 30 de novembro de 2018.

Foram excluídos RNs com condições clínicas que pudessem comprometer a interpretação dos resultados, como os acometidos por infecções congênicas (toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes vírus -TORCH), aqueles com anormalidades cromossômicas maiores, erros inatos de metabolismo e aqueles pacientes que não possuíam estudo anatomopatológico da placenta.

3.6.DESFECHOS

- (A)(A) Desfecho Primário: RNPTs com DBP, HPIV e/ou LPV entre os nascidos no HRS e HUB cujo exame histológico da placenta mostrou CAH.
- (B)(B) Desfecho Secundário: RNPTs cujas comorbidades foram reconhecidas como relacionadas à CAH.

3.7.METODOLOGIA DE ANÁLISE DE DADOS

A análise estatística foi realizada com auxílio do Software R Studio 18.0 versão 1.1.3 (Boston, MA, EUA) para os testes de hipóteses e modelos. Para análise de tendência central das variáveis contínuas utilizou-se média e desvio-padrão e comparação de médias foi aplicado o teste T não pareado. Para análise das variáveis categóricas foi utilizado o teste qui-quadrado e foram obtidos valores de risco relativo e intervalo de confiança. Para análise de tendência central no caso de variáveis não contínuas utilizou-se a mediana. Na análise de igualdade de variância utilizou-se o teste de Levene e para este, de acordo com o grau de significância, utilizou-se os valores de igualdade de variância assumida ou de variância não-assumida.

O nível alfa de erro considerado foi de 0,05, portanto os p valores inferiores a esse patamar foram considerados significativos.

Esta pesquisa não trouxe qualquer ônus ao erário público, pois todas as avaliações já fazem parte dos protocolos de atendimentos a esses neonatos em ambos os serviços.

4. RESULTADOS

No período de 1º de dezembro de 2017 a 30 de novembro de 2018 foram admitidos 173 recém-nascidos prematuros de 24 a 34 semanas, sendo 94 na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) do HRS e 79 na UTIN do HUB. Destes pacientes, 68 (39,3%) foram excluídos do estudo por apresentarem infecções congênicas (TORCHS), malformações maiores ou não apresentarem laudo anatomopatológico da placenta. Foram incluídos no estudo final 105 pacientes, dos quais 59 do HRS e 46 do HUB, como pode ser visto nos esquemas das Figura 20 e Figura 21.

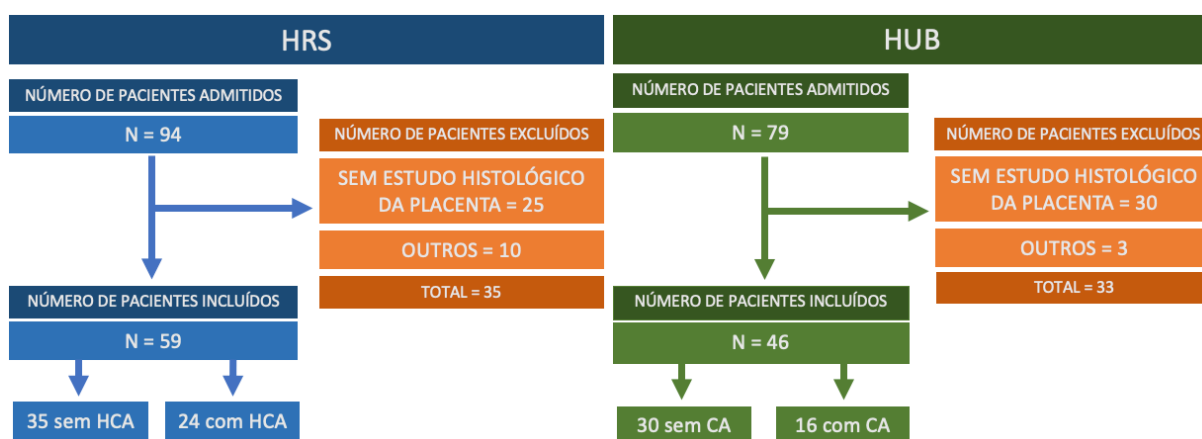


Figura 20 – Fluxo de estudo populacional nos Hospitais Regional de Sobradinho e Universitário de Brasília

CAH: corioamnionite histológica

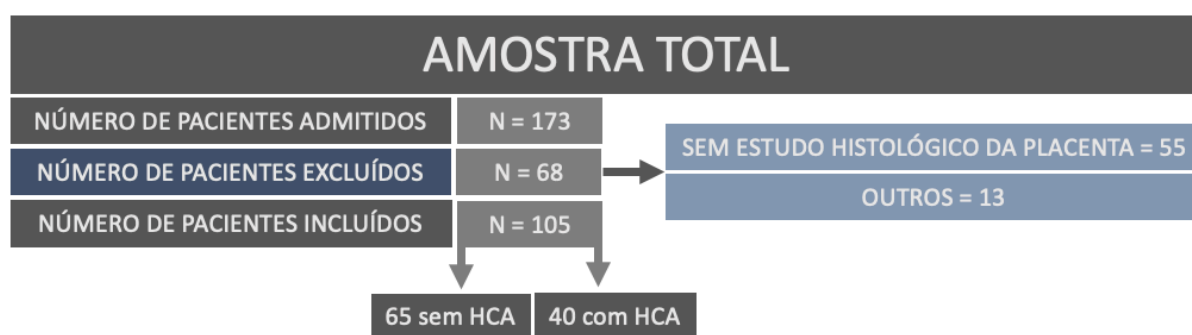


Figura 21 – Fluxo de estudo populacional da amostra agrupada.

CAH: corioamnionite histológica

Os grupos de pacientes de cada hospital foram classificados e analisados pelas categorias sexo, comorbidades maternas como diabetes na gestação, doença hipertensiva, infecção urinária e corioamnionite clínica, tipo de parto, uso de corticoterapia antenatal,

diagnóstico de corioamnionite histológica, idade gestacional, número de consultas de pré-natal e Apgar de 1º e 5º minutos (Tabela 3).

A realização de glicocorticoterapia antenatal e o número de consultas de pré-natal foram procedimentos mais frequentes entre as gestantes do HUB em relação às do HRS. A média de idade gestacional foi inferior entre as gestantes do HRS e a incidência de infecção urinária foi superior entre as pacientes do HRS (Tabela 3).

Tabela 3 - Características demográficas dos grupos de pacientes dos hospitais do estudo

Variável	Categoria	HRS	HUB	Total	p-valor
Sexo (N)	Feminino	29	29	58	0,2215
	Masculino	30	17	47	
Diabetes na gestação (N)	Não	55	40	95	0,4534
	Sim	4	6	10	
Doença hipertensiva (N)	Não	38	31	69	0,9104
	Sim	21	15	36	
ITU	Não	23	29	52	0,0028
	Sim	36	17	53	
Corioamnionite clínica (N)	Não	49	41	90	0,547
	Sim	10	5	15	
Tipo parto	Cesária	38	32	70	0,7281
	Vaginal	21	14	35	
GC antenatal (N)	betametasona	35	32	67	0,0199
	dexametasona	0	4	4	
	Não	21	9	30	
HCA (N)	Não	35	30	65	0,6784
	Sim	24	16	40	
Idade gestacional (em semanas)		30.9 (1,7)	31.8 (1,9)		0,0374
Consultas (N)		4.5 (1,9)	5.9 (2,4)		0,0044
Apgar 1'		6 (7)	7 (7)		0,0599
Apgar 5'		8 (8)	8 (8)		0,0877

HRS – Hospital Regional de Sobradinho; HUB – Hospital Universitário de Brasília

N = número de casos/procedimentos; ITU: infecção do trato urinário; GC: glicocorticóides; HCA: corioamnionite histológica; Idade gestacional e consultas: média (desvio-padrão) pgar: valor da mediana (erro padrão) (não podemos colocar média de Apgar).

A Tabela 4 mostra a comparação entre os desfechos neonatais entre os grupos de pacientes do HRS e do HUB. As incidências de HPIV e sepse foram maiores no HRS ($p < 0,05$). Não houve diferença na proporção de pacientes das instituições quanto ao grau de HPIV. A ocorrência de DBP não foi diferente entre os grupos dos dois hospitais.

Tabela 4 - Desfechos neonatais nos grupos de pacientes dos hospitais do estudo

Variável	Categoria	HRS	HUB	Total	p-valor
Sexo (N)	Feminino	29	29	58	0,2215
	Masculino	30	17	47	
DBP (N)	Não	45	35	80	0,645
	Sim	10	11	21	
HPIV (N)	Não	34	37	71	0,0233
	Sim	25	9	34	
HPIV (N)	Grau I	15	5	20	0,0527
	Grau II	7	1	8	
	Grau III	2	3	5	
HPIV (N)	Grau IV	1	0	1	0,0205
	Grau I e II	22	6	28	
HPIV (N)	Grau III e IV	3	3	6	0,0205
	Não	34	37	71	
Sepse precoce (N)	Não	4	36	40	0,0000
	Sim	55	10	65	

HRS – Hospital Regional de Sobradinho; HUB – Hospital Universitário de Brasília
 N: número de casos; DBP: displasia broncopulmonar; HPIV: hemorragia peri-intraventricular

Após o agrupamento dos dados das amostras das duas populações pode-se observar que CAH está relacionada a duas condições clínicas pré-natais, CA clínica e ITU em qualquer período da gestação (Tabelas 5 e 6).

Tabela 5 - Associação entre corioamnionite clínica e corioamnionite histológica

Variáveis		Corioamnionite clínica (N)		Total
		Não	Sim	
Corioamnionite histológica (N)	Não	61	4	65
	Sim	29	11	40
Total		90	15	105

N: número de casos

Qui-quadrado: $p = 0,004$; Teste exato de Fisher: $p = 0,04$; Razão de probabilidade: $p = 0,008$

Tabela 6 – Associação entre corioamnionite histológica e infecção do trato urinário materna

Variáveis		ITU (N)		Total
		Não	Sim	
CAH	Não	42	23	65
	Sim	10	30	40
Total		52	53	105

N: número de casos; ITU: infecção do trato urinário

Qui-quadrado, $p = 0,004$; Teste exato de Fisher, $p = 0,001$; Razão de probabilidade, $p = 0,002$

Outras comorbidades maternas como diabetes mellitus e doença hipertensiva não apresentaram associação positiva com a CAH, como pode ser visto nas Tabelas 7 e 8.

Tabela 7 – Associação entre corioamnionite histológica e diabetes mellitus materno

Variáveis		Diabetes mellitus (N)		Total
		Não	Sim	
Corioamnionite histológica (N)	Não	60	5	65
	Sim	35	5	40
Total		95	10	105

N: número de casos.

Qui-quadrado, $p = 0,415$; Teste exato de Fisher, $p = 0,5$; Razão de probabilidade, $p = 0,421$

Tabela 8 – Associação entre corioamnionite histológica e doença hipertensiva materna

Variáveis		Doença Hipertensiva (N)		Total
		Não	Sim	
Corioamnionite histológica (N)	Não	41	24	65
	Sim	28	12	40
Total		69	36	105

N: número de casos.

Qui-quadrado, $p = 0,468$; Teste exato de Fisher, $p = 0,529$; Razão de probabilidade, $p = 0,466$

A Tabela 9 mostra a comparação entre desfechos neonatais em relação a lesões no SNC e nos pulmões nos dois grupos do estudo, com e sem corioamnionite histológica. Observa-se que a proporção de RN do sexo masculino com CAH (25/47) foi significativamente maior que no sexo feminino (15/58), $p = 0,0041$; escore Z: -2,86.

Tabela 9 - Desfechos neonatais de acordo com a presença de corioamnionite histológica

Variável	Categoria	Sem CAH	Com CAH	Total	p-valor
Sexo (N)	Feminino	43	15	58	0.0077
	Masculino	22	25	47	
DBP (N)	Não	54	26	80	0.027
	Sim	8	13	21	
HPIV (N)	Grau I	14	6	20	0.245
	Grau II	4	4	8	
	Grau III	1	4	5	
	Grau IV	1	0	1	
HPIV (N)	Não	45	26	71	0.8141
	Sim	20	14	34	
	Grau I e II	18	10	28	
	Grau III e IV	2	4	6	
Hiperecogenicidade (N)	Não	63	34	97	0.0632
	Sim	2	6	8	
Ecoluscência (N)	Não	63	39	102	1
	Sim	2	1	3	
Sepse precoce (N)	Não	30	10	40	0.0499
	Sim	35	30	65	
Idade gestacional (em semanas)		31.6 (1,9)	30.8 (2,0)		0.0366
Consultas (N)		5.0 (1,9)	5.2 (1,9)		0.7899
Apgar 1'		7 (7)	6 (7)		0.6774
Apgar 5'		8 (8)	8(8)		0.2875

CAH: corioamnionite histológica; N = número de casos ou procedimentos

Idade gestacional e consultas: média (desvio-padrão); Apgar: mediana (erro-padrão)

Os dados mostram que na amostra estudada a CAH atuou como moduladora positiva na incidência de displasia broncopulmonar DBP ($p = 0,027$) e sepse precoce ($p = 0,049$). Não houve significância entre CAH e as alterações encontradas nos exames de ultrassom transfontanelar: HPIV ($p=0,814$), ecoluscência ($p=1$), hiperecogenicidade ($p=0,062$). A média de idade gestacional foi inferior no grupo com CAH ($p = 0,0366$).

Na amostra estuda não foi encontrado nenhum paciente com leucomalácea periventricular (LPV). Duas razões que podem explicar essa ausência são a dificuldade diagnóstica do ponto de vista técnico e a necessidade de um acompanhamento mais longo dos

pacientes para que a lesão fosse visualizada, pelo menos até 45 semanas de idade gestacional corrigida.

A CAH não teve influência em relação à PCA nesta amostra, como pode ser observado na Tabela 10 ($p > 0,05$). Este dado é colocado em destaque em relação aos demais devido ao fato de cerca de um terço da população estudada (31/105) não ter realizado o ecocardiograma.

Tabela 10 – Associação entre corioamnionite histológica e presença de canal arterial

Variáveis		Persistência do Canal arterial (N)			Total
		Sem ECO	Não	Sim	
Corioamnionite histológica (N)	Não	25	23	17	65
	Sim	6	14	20	40
Total		31	37	37	105

Sem ECO: sem avaliação ecocardiográfica; N: número de casos
Qui-quadrado, $p > 0,05$

Para verificar a influência da CAH nas variáveis peso de nascimento, dias em oxigênio e idade gestacional foi realizado o teste T de comparação das duas populações. Na Tabela 11 são apresentadas medidas descritivas de cada grupo.

Tabela 11 – Medidas descritivas das variáveis quantitativas avaliadas de acordo com a presença de corioamnionite histológica

	CAH	N	Média	Desvio-padrão
Peso de nascimento (g)	Não	65	1.459,2	332,7
	Sim	40	1.434,6	427,4
Dias em Oxigênio	Não	65	10,4	12,3
	Sim	40	21,4	25,1
Idade gestacional (em semanas)	Não	65	31,6	1,9
	Sim	40	30,8	2,0

CAH: corioamnionite histológica

Na Tabela 12 são apresentados os testes e as respectivas conclusões da análise da influência da CAH nas variáveis peso ao nascimento, dias em oxigênio e idade gestacional.

Inicialmente investigou-se a existência ou não de igualdade das variâncias entre os grupos através do teste de Levene, o qual é apresentado nas duas primeiras colunas da Tabela 12. Quando o p-valor estava acima de 5% ($\text{sig} > 0,05$), foi necessário verificar a linha referente

à igualdade de variâncias. Nos casos em que era menor, foi utilizada a linha referente à não-igualdade de variâncias.

Tabela 12 – Avaliação estatística das variáveis quantitativas em relação à presença de corioamnionite histológica

		Teste de Levene*		Teste t para igualdade de médias						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Média de diferença	Erro padrão de diferença	95% IC da diferença	
									Inferior	Superior
Peso	IVA	5,039	0,027	0,329	103	0,743	24,529	74,638	-123,498	172,556
	IVNA			0,310	67,761	0,758	24,529	79,183	-133,489	182,547
Dias Oxigênio	IVA	12,167	0,001	-2,982	103	0,004	-10,919	3,662	-18,182	-3,656
	IVNA			-2,569	50,643	0,013	-10,919	4,251	-19,454	-2,384
Idade gestacional	IVA	0,427	0,515	2,182	103	0,031	0,850	0,390	0,077	1,623
	IVNA			2,135	76,930	0,036	0,850	0,398	0,057	1,643

*Teste de Levene para igualdade de variância

IC: interval de confiança; IVA – igualdade de variância assumida; IVNA: igualdade de variância não-assumida

Observa-se que o peso de nascimento não apresentou diferença significativa entre os dois grupos ($p = 0,743$), mas os dias em oxigenioterapia foram maiores nos pacientes com CAH ($p = 0,004$) e a idade gestacional foi menor entre os pacientes com CAH ($p = 0,036$)

Foi realizado o ajuste por regressão logística com a variável CAH como resposta, para tal foram colocadas as variáveis significativas encontradas no estudo. A cada interação foi retirada a variável com p-valor maior (menos significativa) até que restassem apenas as variáveis significativas ao nível de 5%. Ao final da análise prevaleceram as variáveis corioamnionite clínica e dias em oxigênio.

Na tabela de estimativas (Tabela 13) está apresentada a interpretação dos resultados gerais obtidos. Para a variável corioamnionite clínica a estimativa positiva foi 1,81 e a presença de corioamnionite clínica aumentou a chance de ocorrência de CAH em 6,1 vezes (valor encontrado na Tabela 14, estimativa pontual).

Para a variável dias em oxigênio, por ser quantitativa, a interpretação foi feita a partir do aumento da chance de haver a condição a cada dia a mais de terapia com oxigênio. Essa variável também possuiu estimativa positiva (0,03) e foi significativa. Sua análise mostra que

a cada dia a mais de oxigênio a chance de haver CAH associada aumentou em pelo menos 1,2% (estimativa do limite inferior do intervalo de confiança) e no máximo 6,8% (estimativa do limite superior do intervalo de confiança).

Tabela 13 – Interpretação e estimativas do modelo analisado

	Estimativa	Desvio- Padrão	Z	P-valor	Conclusão
Intercepto	-1,29	0,31	-4,14	0,000	Significativo
CA clínica	1,81	0,63	2,84	0,005	Significativo
Dias Oxigênio	0,03	0,01	2,64	0,008	Significativo

CA: corioamnionite clínica

Tabela 14 - Razão de chance das variáveis analisadas

Razão de Chance	Estimativa Pontual	Limite Inferior	Limite Superior
Intercepto	0,274	0,1431	0,4918
CA clínica	6,096	1,8614	23,9789
Dias de Oxigênio	1,037	1,0119	1,0678

CA: corioamnionite clínica

5. DISCUSSÃO

Nosso estudo teve como objetivo geral investigar e analisar se a CAH apresenta papel modulador positivo no desenvolvimento de comorbidades no SNC e pulmões de RNPT. Um dos motivos que gerou o desenho e a realização desta pesquisa é o estado atual de conflito entre os dados existentes na literatura mundial neste contexto. Para isso estudamos RNPT de dois hospitais públicos do Distrito Federal.

Na análise de variáveis pré-natais nos grupos estudado encontrou-se diferenças significativas na proporção de ITU gestacional e do uso de glicocorticóides antenatal, que foram maiores entre as pacientes do HRS. Observou-se que o grupo do HRS teve menor número de consultas pré-natais e os RNs nasceram com menor idade gestacional. Além disso, houve maior prevalência de RNPT com sepse precoce e de HPIV graus I e II no grupo do HRS. Esses fatos podem refletir condições sócio-econômicas menos favoráveis das gestantes que tiveram seus filhos nascidos no HRS, assim como maior dificuldade de acesso aos serviços de saúde. Apesar do número significativamente menor de consultas pré-natais no grupo do HRS, os números médios observados (4,5 e 5,9 consultas, respectivamente no HRS e HUB) encontram-se dentro do preconizado pela Organização Mundial da Saúde em seu modelo de atenção pré-natal de 2016, o qual orienta oito consultas pré-natais com o objetivo de assegurar a saúde materno-fetal, diminuir desfechos desfavoráveis e do número de natimortos. Como as consultas preconizadas devem ocorrer nas 12^a, 20^a, 26^a, 30^a, 34^a, 36^a, 38^a e 40^a semanas e a média de idade gestacional do grupo estudado foi de aproximadamente 31 semanas, entende-se que o número de consultas realizadas estavam dentro do cronograma, apesar de se entender serem gestantes com alguma condição que orientava consultas mais próximas ³⁹.

Na investigação de variáveis maternas para o desenvolvimento de CAH, a presença de diabetes mellitus e doença hipertensiva na gestante não se caracterizaram como fatores de risco, mas a presença de ITU independente da idade gestacional e o diagnóstico de corioamnionite clínica foram fatores de risco reconhecidos. A caracterização de CA clínica aumentou a chance de CAH em 6,1 vezes nesse grupo de pacientes, o que se constitui em dado clínico importante para a definição de diretrizes de assistência médica no acompanhamento da gestante e do RN e na tomada precoce e oportuna de decisões para minimizar as intercorrências neonatais decorrentes da CAH. Entretanto, um alerta importante neste contexto é reforçar a importância do adequado diagnóstico de CA clínica para se evitar intervenções desnecessárias frente a uma

paciente com diagnóstico errado, como antibioticoterapia desnecessária e outros procedimentos. Estudo recente da Coréia do Sul mostrou que em aproximadamente um quarto dos casos de gestantes com corioamnionite clínica não se encontrou evidências de infecções e/ou inflamação intra-amniótica e dois terços apresentavam culturas negativas do líquido amniótico. ⁴⁰

Na avaliação do impacto da CAH em desfechos neonatais precoces, nosso estudo não mostrou associação desta condição com o peso de nascimento do RN ou com o Apgar de 1'e 5', mas houve associação com a idade gestacional e o sexo do RN.

A CAH associou-se à menor idade gestacional, independente do tipo de parto, situação observada na rotina clínica assistencial e descrita em diversos estudos na literatura como nos trabalhos de García-Muñoz *et al* (2014) ⁴¹ e Pappas *et al* (2014) ⁴².

Neste grupo estudado observou-se maior proporção de CAH entre os RNPT do sexo masculino. Esse aspecto não é descrito nos estudos. Esse achado traz à tona a questão se a CA pode ter impacto diferente na fisiologia fetal dependendo do sexo, sendo o sexo masculino mais vulnerável. Nesse contexto um fato interessante é a maior vulnerabilidade dos fetos masculinos a óbito neonatal, apesar dos motivos dessa desvantagem não serem claros, se relacionados a aspectos específicos das doenças ou se tratar de algum trato biológico. Outro aspecto nesse contexto são relatos na literatura de que RNPTs do sexo masculino são mais vulneráveis à sepse precoce relacionada à CAH do que os do sexo feminino (e.g. Dutta *et al* 2010) ⁴³, apesar de haver conflitos nos estudos quanto a esses dados (e.g. Tsai *et al* 2012) ⁴⁴. Ainda nesse contexto de desfechos neonatais distintos da CA entre os sexos, há estudos que mostram haver diferenças. Por exemplo, o estudo de Koch *et al* (2014) ⁴⁵ mostrou que RN do sexo masculino com CAH apresentavam menor resistência e maior tempo médio de velocidade máxima de ultrassom nas artérias cerebrais anterior e média que os RN do sexo feminino, sugerindo uma resposta inflamatória cerebral (liberação de citocinas pró-inflamatórias) mais intensa no sexo masculino. Esse processo pode estar relacionado à expressão gênica diferencial adaptativa no sistema nervoso central entre os sexos relacionados a mecanismos epigenéticos ⁴⁶

Em relação ao papel da CAH na modulação de aparecimento de DBP em RNPT as evidências disponíveis atualmente na literatura mostram não haver concordância entre os resultados. A variedade de fatores pré e pós-natais, o uso de glicocorticóides antenatal e o grau individual da resposta inflamatória fetal (FIR) dificultam o reconhecimento de uma relação direta entre CAH e DBP⁴⁷.

Arayici *et al* (2013), em um estudo com 281 RN menores de 32 semanas, não encontraram diferença no risco de desenvolver DBP entre o grupo com CAH e aqueles sem o diagnóstico placentário⁴⁷. Da mesma forma, no estudo de coorte de Seliga-Siweka e Kornacka (2012) com 396 recém-nascidos entre 22-32 semanas, a CAH foi reconhecida como fator de risco significativo para SDR, mas também não houve diferença entre os grupos em relação ao desenvolvimento de DBP⁴⁸.

Em uma outra perspectiva, Van Marter *et al*, em estudo de caso-controle com 193 RN menores de 1.500 g, mostraram que a CAH atuava como fator protetor para DBP em pacientes que ficaram em ventilação mecânica por menos de 7 dias. Entretanto, nos casos dos pacientes com CAH e que necessitaram de ventilação mecânica por mais de 7 dias, a CAH atuou como mais um fator de risco para DBP⁴⁹. Plakkal *et al* (2013), em uma coorte retrospectiva com 529 RN com menos de 29 semanas, revelaram que a CAH, quando associada à resposta inflamatória fetal, estava relacionada à diminuição do risco de DBP (RR 0,88, 95% CI 0,81 a 0,95). Naquele estudo, os autores ainda mostraram haver diminuição da incidência combinada de DBP e morte entre pacientes com CAH e resposta inflamatória fetal, além de uma forte tendência de associação da CAH, mesmo sem resposta inflamatória fetal, com o risco diminuído de DBP e morte⁵⁰.

Watterberg *et al* analisaram por radioimunoensaio os marcadores inflamatórios do lavado pulmonar de RNPT cujas mães não receberam glicocorticoterapia antenatal. Nesse trabalho, foi relatado que a CAH atuaria como um fator protetor na redução dos riscos de SDR, mas atuaria como um modulador positivo no aumento da incidência de DBP.²² Miyazaki *et al* publicaram um estudo retrospectivo no qual foram analisados 5.849 RN com idades gestacionais entre 22 a 33 semanas e 6 dias da Rede de Pesquisas Neonatais do Japão. Após análise de regressão logística foi observada que a CAH estava associada à diminuição da incidência de SDR (OR=0,54; p<0,001) e aumento da incidência de DBP (OR = 1,68; p < 0,001)⁵¹.

Em contraste com os estudos de Arayici *et al*⁴⁷, Van Marter *et al*⁴⁹ e Plakkal *et al*⁵⁰, nosso estudo mostrou que a CAH atuou como moduladora positiva na incidência de DBP na população estudada. Tal desfecho se alinha com os resultados apresentados no estudo de Miyazaki *et al* (2016)⁵¹, realizado com número amostral significativo de 5.849 RN. Nosso estudo também mostrou associação entre o tempo em oxigenioterapia, dado fundamental à definição de DBP, com a presença de CAH. Para cada dia do RNPT em oxigenioterapia, encontramos que a chance da gestante ter apresentado CAH aumentava de 1,2 a 6,8%, fato que

corroborar a associação entre CAH e DBP. Este dado também se alinha com o estudo de Miyazaki *et al* (2016)⁵¹ que revelou associação entre CAH e o uso de oxigênio domiciliar.

Do ponto de vista dos desfechos pulmonares esta pesquisa também pode ser continuada através do seguimento clínico destes pacientes e observar a associação com outras comorbidades pulmonares como broqueolite, asma e pneumonia.

Os dados atuais e de melhor consistência na literatura também mostram controvérsias na associação entre CAH e lesões no SNC, HPIV e LPV, em RNPT.

Seliga-Siwecka *et al* (2013), em um estudo de coorte prospectiva com 396 placentas, mostraram que a CAH não aumentava significativamente o risco de hemorragia intraventricular (OR 1.75, 95% CI 0,85 – 1,96)⁴⁸.

O estudo retrospectivo de Miyazaki *et al* (2016)⁵¹, previamente citado, revelou baixa incidência de hemorragia intraventricular nos grupos com e sem CAH, além de ausência de associação entre CAH e hemorragia intraventricular (OR = 1,11; p = 0,33) e LPV (OR = 1,07; p = 0,70).

No estudo retrospectivo de Felice *et al* (2001), a CAH foi considerada fator preditor significativo para hemorragia intraventricular maior que grau III (OR = 3,5; 2,4 – 5,2) e para outros desfechos neurológicos como LPV, ventriculomegalia e convulsões⁵².

Moscuzza *et al* (2010)⁹, em um estudo de caso controle com 122 pacientes, mostrou que a CAH foi considerada preditora para hemorragia intraventricular. Nesse estudo não houve diferenciação entre a associação de CAH com a intensidade da hemorragia de acordo com a classificação de Papile. Da mesma forma, Arayici *et al* (2013)⁴⁷, em um estudo anteriormente mencionado, observaram que a CAH foi importante fator de risco para hemorragia intraventricular graus III-IV (p = 0,03).

Rocha *et al* (2006), em um estudo retrospectivo com 452 RN entre 23 e 33 semanas, revelaram associação entre CAH e LPV cística (OR 1,94%, 95% CI 1,03 – 4,61). Entretanto a associação entre CAH e hemorragia intraventricular não foi significativa, para nenhum dos graus de hemorragia⁵³.

Wharton *et al* (2004), em um estudo de caso controle com 34 RN de muito baixo peso com LPV e um grupo controle com 34 RN sem LPV ou HPIV, demonstraram que a CAH e a funisite eram fatores de risco associados ao desenvolvimento de LPV⁵⁴.

Alguns estudos analisaram o impacto da CAH em desfechos neurológicos a longo prazo. Suppiej *et al* (2008) observaram em um estudo com 104 pacientes, dos quais 39,4% com CAH, que a deficiência auditiva e o atraso na fala poderiam estar associadas à CAH⁵⁵. Rovira *et al* (2011) em um estudo de caso controle que acompanhou RNPT até 2 anos de idade observaram que a CAH apresentava associação significativa com déficit neurológico grave aos dois anos de idade⁵⁶.

Na revisão sistemática e meta-análise publicada recentemente por Villamor-Martinez *et al* (2018) foram encontrados 1.284 estudos potencialmente relevantes e, destes, 85 atingiram os critérios de inclusão (46.244 RN, 13.432 casos de CAH)³. A meta-análise mostrou que a exposição à CA foi significativamente associada a todos os graus de HPIV (OR 1,88, 95% CI 1,61 – 2,19), aos graus I e II (OR 1,69, 95% CI 1,22 – 2,34) e graus III e IV (OR 1,62, 95% CI 1,42 – 1,85). O estudo ainda sugeriu que a CAH era causa independente de HPIV, ao contrário de outras complicações da prematuridade como canal arterial, retinopatia da prematuridade e DBP.

Em nosso estudo, assim como o de Seliga-Siwecka *et al* (2013)⁴⁸ e Miyazaki *et al* (2016)⁵¹, não foi observada ação moduladora positiva da CAH para os desfechos neurológicos pesquisados. Nenhuma das alterações encontradas nos exames de ecografia transfontanelar apresentou correlação significativa com a presença de CAH, mesmo quando agrupadas nos subtipos mais graves, graus III – IV. Uma hipótese que pode justificar os resultados do nosso estudo, em contraste com a meta-análise de Villamor-Martinez *et al* (2019)³, é o fato da média da idade gestacional da nossa amostra, cerca de 31 semanas, ser mais elevada quando comparada a outros estudos. Outra dificuldade deste estudo pode ser uma questão técnica em relação ao diagnóstico das lesões cerebrais pela ecografia transfontanelar. Essa hipótese é corroborada por alguns estudos que mostram que a CA é fortemente relacionada à prematuridade, mas quando corrigida para idade gestacional a associação entre CA e LPV diminui ou desaparece^{57,58}. Além dessa possibilidade, as diferenças entre os resultados nos estudos pode refletir vieses decorrentes da heterogeneidade de conceitos na caracterização de corioamnionite e das lesões cerebrais, tipo de estudo (se uni ou multicêntrico, envolvendo diferentes profissionais na caracterização de CAH e lesões cerebrais), causa da prematuridade (se por eventos maternos ou fetais) e a diferenças interinstitucionais na abordagem do neonato nos primeiros dias e semanas de vida. Em um contexto temporal, estudos de revisão mostram falta de consistência entre CAH e HPIV e que a maior parte dos estudos dos últimos dez anos não suportam a associação entre CAH e LPV (*e.g. Maisonneuve et al 2017*)⁵⁸.

Em relação aos desfechos neurológicos, este estudo tem a possibilidade de ser continuado e ampliado com seguimento posterior dos RNPTs e avaliar o desempenho neurológico destes pacientes a longo prazo. A partir desses dados, pode-se analisar a Associação de CAH e desfechos neurológicos tardios como habilidades motoras, fala, audição e capacidade intelectual.

Outra proposta de seguimento em relação aos desfechos neurológicos seria a análise da ressonância magnética de todos os RNPT na 40ª semana de idade gestacional corrigida, principalmente com uma avaliação mais fidedigna de LPV. Infelizmente no nosso contexto de saúde pública nem sempre é possível, mas este dado traria dados mais confiáveis e eliminaria o viés examinador - dependente da ecografia transfontanelar.

A sepse neonatal precoce é uma condição também observada com maior frequência em gestantes com CA clínica, tanto na prática clínica como registrado na literatura (e.g. Randis *et al* 2018 ⁵⁹ e García-Muñoz *et al* 2014 ⁴¹). Nosso estudo também mostrou associação entre a CAH e a sepse precoce entre os RNs, mas a análise e o julgamento deste dado ficam prejudicados por um viés da amostragem. Dados da assistência clínica diária mostram que incidência de sepse precoce entre RNs é maior no HRS do que no HUB, entre outros fatores pela escassez de alguns exames laboratoriais como hemocultura e PCR no HRS, o que dificulta a exclusão desse diagnóstico no grupo de pacientes daquele serviço. Devido a este viés considerável, a associação entre sepse precoce e CAH neste estudo tem fraca consistência e pode não ser verdadeira.

Não se encontrou associação entre CAH e PCA no grupo de pacientes em nosso estudo. Este achado pode ter sido influenciado pela proporção significativa de neonatos (aproximadamente 30%) que não realizaram ecocardiografia. Entretanto, esse aspecto também é controverso na literatura médica atual. Duas meta-análises com revisão sistemática mostram resultados conflitantes. O estudo de Behbodi *et al* (2016) ⁶⁰, baseado nos dados referentes a 27.186 pacientes e 7.742 casos de CAH, não suporta essa associação. Por outro lado, o estudo de Park *et al* (2015) ⁶¹, baseado nos dados referente a 17.708 neonatos e 4.681 casos, suporta uma associação positiva entre CAH e PCA (OR 1,54, CI 95% p = 0,01).

A Tabela 15 resume os resultados de alguns dos dados disponíveis na literatura sobre o impacto da CAH nas comorbidades pulmonares (DBP) e em SNC (HPIV, LPV).

Tabela 15 – Resumo de alguns dados da literatura sobre a associação entre CAH e desfechos pulmonares e em sistema nervoso central em recém-nascidos prematuros

	Referência	Número de RNPT	Tipo de associação
Lesões pulmonares	Arayici <i>et al</i> (2013)	N = 281 (< 32 sem)	↓ DBP
	Seliga-Siwecka e Kornacka (2012)	N = 96 (22-32 sem)	↑ SDR ↓ DBP
	Van Marter <i>et al</i> 2002	N = 193 (< 1.500 g)	Fator protetor para DBP (VM < 7 dias) Fator de risco apra DBP (VM > 7 dias)
	Plakkal <i>et al</i> (2013)	N = 529 (< 29 sem)	↓ risco de DBP e morte
	Watterberg & Scott, 1996		↑ Risco de DBP Protetor contra SDR
	Miyazaki <i>et al</i> (2015)	N = 5.849 (22-33 sem)	↓ de SDR ↑ risco de de DBP
	Este estudo	N = 105 (24-34 sem)	Associação postiiiva com tempo de O ₂ Modulador positivo para DBP Associação positiva com tempo de O ₂
Lesões no SNC	Seliga-Siwecka <i>et al</i> (2013)	N = 396 placentas	↔ Hem intraventricular
	Myazaki <i>et al</i> (2015)	N = 5.849 (22-33 sem)	↔ Hem intraventricular ↔ LPV
	Felice <i>et al</i> (2001)		↑ Hem intraventricular > III ↑ LPV, ventriculomegalia
	Moscuzza <i>et al</i> (2010)	N = 122	↑ Hem intraventricular
	Arayici <i>et al</i> (2013)		↑ Hem intraventricular III e IV
	Rocha <i>et al</i> (2006)	N = 452 (22 e 33 sem)	↑ LPV cística
	Wharton <i>et al</i> (2004)	N = 34 (muito baixo peso)	↔ Hem intraventricular ↑ LPV
	Suppiej <i>et al</i> (2008)	N - 104	↑ deficiência auditive ↑ atraso na fala
	Rovira <i>et al</i> (2011)		↑ deficit neurológico grave aos 2 anos
	Villamor-Martinez <i>et al</i> (2018) Meta-análise	N = 46.244 13.342 com CAH	↑ HPIV I, II, III, e IV
Nosso estudo	N = 105 (24-34 sem)	↔ HPIV ↔ LPV	

CAH: corioamnionite histológica; DBP: displasia broncopulmonar; LPV: leucomalácia periventricular; Hem intraventricular: hemorragia intraventricular; HPIV: hemorragia peri-intraventricular
 ↑: aumento do risco; ↓: diminuição do risco; ↔: sem interferência no risco

A Tabela 16 resume os principais resultados deste estudo.

Tabela 16 - Resumo dos resultados deste estudo

Objetivo	Resultado
CAH como moduladora do aparecimento de DBP	Sim
CAH como moduladora do aparecimento HIPV e LPV	Nao
Reconhecer as consequências da CAH materna para os pulmões de RNPTs	Risco maior de DBP
Reconhecer as consequências da CAH materna para o cérebro de RNPTs	Sem impacto
Parâmetros clínicos maternos relacionados à CAH	DM, HAS: não ITU: sim, independente da idade gestacional Amnionite clínica: 6 vezes maior
Desfechos perinatais e neonatais associados à CAH	Peso ao nascimento, Apgar 1' e 5': não ↓ idade gestacional ↑ prevalência de CAH no sexo masculino ↑ prevalência de DBP ↑ dias em oxigenioterapia
Diferenças entre os grupos HRS e HUB	HRS: ↑ uso de glicocorticóides antenatal ↑ prevalência de ITU na gestação ↓ idade gestacional ↓ número de consultas pré-natais ↑ prevalência de RNPT com HPIV I e II ↑ prevalência de RNPT com sepse
Fornecer dados que embasem uma assistência médica mais qualificada dentro de um contexto de saúde pública e que permitam diminuir a prevalência de causas evitáveis de CA.	

Os dados deste estudo são importantes em âmbito local e regional. Do ponto de vista institucional eles fornecem instrumentos para melhor entendimento das características clínicas da população de díades mãe-neonato que são assistidas, suas fragilidades e aspectos da saúde global que devem ser trabalhados para assegurar melhores condições de saúde. Do ponto de vista regional entende-se que os dois serviços sejam uma amostra da realidade nos demais serviços públicos de saúde materno-infantil do Distrito Federal e sua análise pode, ao menos em parte, ser estendida a esta Unidade da Federação e auxiliar médicos assistentes, demais profissionais da saúde envolvidos no acompanhamento de gestantes e neonatos e gestores de políticas de saúde pública a entender com mais detalhes a nossa realidade e trabalhar na qualificação e educação da saúde da materno-infantil.

Um outro ponto importante bem estabelecido na realização deste estudo é o significativo percentual de placentas que não são analisadas, por diversos motivos, desde a falta de profissionais patologistas clínicos suficientes nos serviços para assegurar a demanda existente como o entendimento pelos profissionais na sala de parto sobre a importância de encaminhar as placentas para a patologia. É fato bem estabelecido no conhecimento médico que a análise histológica da placenta deve ser realizada rotineiramente em todos os casos, especialmente quando houver fatores de risco para CAH, neste estudo a presença de CA clínica e história de ITU. Essa rotina precisa ser reforçada junto às instituições, seus profissionais e os gestores de saúde pública de forma a garantir o reconhecimento das pacientes com CAH, desencadear cuidados específicos na tomada de decisões com esses neonatos e organizar um protocolo de acompanhamento a médio e longo prazo para melhor se entender as consequências da CAH na saúde global dessas crianças.

Limitações do Estudo

Este estudo apresenta alguns fatores limitantes, os quais não o comprometem, mas podem estar envolvidos em algumas diferenças com resultados de outros estudos e pedem uma avaliação criteriosa das associações e interpretações. Estes são:

- a perda de 41% do número amostral inicial, sendo 32% devido ao fato de não se ter tido a análise histológica das placentas. Para pesquisas futuras é necessário um ajuste no fluxo das placentas entre os centros obstétricos e os laboratórios de anatomia patológica. Com isso, seria possível desenvolver mais estudos que pudessem relacionar a estrutura placentária com desfechos neonatais e até mesmo maternos.
- duas equipes distintas de patologistas responsáveis pela análise das placentas nos dois hospitais que participaram do estudo, o que pode ter influenciado a descrição dos achados histopatológicos por haver aspectos examinador-dependente. O ideal seria ter um mesmo profissional responsável pela análise histológica das peças.
- a dificuldade na classificação do grau de gravidade da DBP. Na maioria dos prontuários não havia o registro da fração inspirada de oxigênio exata que os pacientes usavam. Muitos pacientes fizeram o desmame de oxigênio com oxigênio livre na incubadora, fato que impede definição exata da fração

inspirada de oxigênio. Para estudos subsequentes a aferição e registro desta fração de oxigênio poderia contribuir para avaliação de associação principalmente entre CAH e DBP moderada ou leve.

- A indisponibilidade de exames de hemocultura e urocultura em um dos hospitais estudados, o que pode ter influenciado no real número de casos de sepse e ITU e, conseqüentemente, na interpretação dos dados.

6. CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo mostram que no grupo estudado de RNPT com idade gestacional entre 24 e 34 semanas:

- a CAH atua como modulador positivo no aparecimento de DBP;
- quanto maior o tempo de oxigenioterapia maior a chance de haver CAH;
- não se observou associação entre CAH e desfechos neurológicos (HPIV e LPV);
- o diabetes mellitus e a doença hipertensiva maternal não se associaram à presença de CAH;
- a história de ITU materna, independente da idade gestacional, está associada à presença de CAH;
- a história de CA clínica aumenta em 6,1 vezes a chance de haver CAH;
- a presença de CAH não se associou ao peso de nascimento dos neonatos ou ao Apgar de 1º e 5º;
- houve associação negativa entre CAH e idade gestacional;
- as gestantes acompanhadas no HRS apresentaram maior índice de uso de glicocorticoterapia antenatal, de prevalência de ITU, menos consultas pré-natais e maior prevalência de RNPT com HPIV graus I e II.

Os dados deste trabalho constituem-se em importante material para um melhor conhecimento das características clínicas da população de díades mãe-neonato assistidas nos hospitais do estudo e para embasar uma assistência médica mais qualificada para evitar ou minimizar a prevalência de causas evitáveis de CAH e suas consequências ao neonato em etapas a curto, médio e longo prazo de seu crescimento e desenvolvimento.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bersani I, Thomas W, Speer CP. Chorioamnionitis the good or the evil for neonatal outcome? *J Matern Neonatal Med*. 2012;25(SUPPL. 1):12–6.
2. Tita ATN, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. *Clin Perinatol*. 2010;37(2):339–54.
3. Villamor-martinez E, Fumagalli M, Rahim OM, Passera S, Cavallaro G, Degraeuwe P, et al. Chorioamnionitis Is a Risk Factor for Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants : A Systematic Review and Meta-Analysis. 2019;10(September):102.
4. Kim CJ, Romero R, Chaemsaitong P, Chaiyasit N, Yoon BH, Kim YM. Acute chorioamnionitis and funisitis: Definition, pathologic features, and clinical significance. Vol. 213, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2015. p. 29–52.
5. Erdemir G, Kultursay N, Calkavur S, Zekioğlu O, Koroglu OA, Cakmak B, et al. Histological chorioamnionitis: Effects on premature delivery and neonatal prognosis. *Pediatr Neonatol*. 2013;54(4):267–74.
6. Thomas W, Speer CP. Chorioamnionitis: Important risk factor or innocent bystander for neonatal outcome? *Neonatology*. 2011;99(3):177–87.
7. Liu Z, Tang Z, Li J, Yang Y. Effects of placental inflammation on neonatal outcome in preterm infants. *Pediatr Neonatol*. 2014;55(1):35–40.
8. Plakkal N, Soraisham AS, Trevenen C, Freiheit EA, Sauve R. Histological chorioamnionitis and bronchopulmonary dysplasia: A retrospective cohort study. *J Perinatol* [Internet]. 2013;33(6):441–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jp.2012.154>
9. Moscuzza F, Belcari F, Nardini V, Bartoli A, Domenici C, Cuttano A, et al. Correlation between placental histopathology and fetal/neonatal outcome: Chorioamnionitis and funisitis are associated to intraventricular haemorrhage and retinopathy of prematurity in preterm newborns. *Gynecol Endocrinol*. 2011;27(5):319–23.
10. Ahn HM, Park EA, Cho SJ, Kim YJ, Park HS. The association of histological chorioamnionitis and antenatal steroids on neonatal outcome in preterm infants born at less than thirty-four weeks' gestation. *Neonatology*. 2012;102(4):259–64.
11. Pugni L, Pietrasanta C, Acaia B, Merlo D, Ronchi A, Ossola MW, et al. Chorioamnionitis and neonatal outcome in preterm infants: a clinical overview. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2016;29(9):1525–9. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/14767058.2015.1053862>
12. Thomas W, Speer CP. Chorioamnionitis is essential in the evolution of bronchopulmonary dysplasia - The case in favour. Vol. 15, *Paediatric Respiratory Reviews*. 2014. p. 49–52.
13. Northway, Jr, William H. Rosan, Robert C. Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease - Brochopulmonary Dysplasia. *N Engl J Med*. 1967;276(07):357–68.
14. Bancalari E, Jain D. Bronchopulmonary Dysplasia : Can We Agree on a Definition ? *Pediatrics*. 2018;35(6):537–40.

15. Bancalari E. Changes in the Pathogenesis and Prevention of Chronic Lung Disease of Prematurity. 2001;18(1):1–10.
16. Chess PR, Angio CTD, Pryhuber GS, Maniscalco WM. Pathogenesis of Bronchopulmonary Dysplasia. *Semin Perinatol.* 2006;30(4):171–8.
17. Abman SH, Thébaud B. Bronchopulmonary dysplasia: where have all the vessels gone ? Roles of angiogenic growth factors in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(10):978–85.
18. Baraldi E, Filippone M. Chronic Lung Disease after Premature Birth. *N Engl J Med.* 2007;357:1946–55.
19. Rajiah P. Periventricular Leukomalacia. *Journal of Child Neurology.* 2015.
20. Gonzalez A, Ilene R, Sesenko S, Jay C. Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less. *J Pediatr.* 1996;128(4):470–8.
21. Jobe AH, Ikegami M. Mechanisms initiating lung injury in the preterm. *Early Hum Dev.* 1998;53(1):81–94.
22. Watterberg L, Scott M. Chorioamnionitis and Inflammation Dysplasia in Infants Develops in Whom Bronchopulmonary. *Pediatrics.* 1996;97(2).
23. Kramer, Boris W.; Kallapur, Suhas; Newnham, John; Jobe AH. Prenatal inflammation and lung development. *Semin Fetal Neonatal Med* Author manuscript; available PMC 2010 Febr 1. 2010;14(1):2–7.
24. Been J V., Rours IG, Kornelisse RF, Jonkers F, de Krijger RR, Zimmermann LJ. Chorioamnionitis Alters the Response to Surfactant in Preterm Infants. *J Pediatr.* 2010;156(1):10–5.
25. May M, Marx A, Seidenspinner S, Speer CP. Apoptosis and proliferation in lungs of human fetuses exposed to chorioamnionitis. 2004;(II):283–90.
26. Been J V, Zimmermann LJI. Histological chorioamnionitis and respiratory outcome in preterm infants. *BMJ.* 2009;94(3):218–25.
27. Hartling L, Liang Y, Lacaze-masmonteil T. Chorioamnionitis as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia : a systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012;97(1):8–18.
28. Jobe AH. Original Article Antenatal Associations with Lung Maturation and Infection. 2005;31–5.
29. Inder TE, Volpe JJ. Mechanisms of perinatal brain injury. *Semin Neonatol.* 2000;5(1):3–16.
30. Lu-Ann Papile, M.D.,* Jerome Burstein, M.D., Rochelle Burstein, M.D., and Herbert Koffler, M.D., Albuquerque NM. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr.* 1978;92(4):529–34.
31. Kwon, Soo Hyun, Scheinost, Dustin, Lacadie C. Neuroimage. Author manuscript. *Neuroimage.* 2015;1(108):144–50.
32. Luu TM, Ment LR, Schneider KC, Katz KH, Allan WC, Vohr BR. Lasting Effects of Preterm Birth and Neonatal Brain Hemorrhage at 12 Years of Age. *Pediatrics* [Internet]. 2009;123(3):1037–44. Available from:

- <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2008-1162>
33. Marba STM, Caldas JPS, Vinagre LEF, Pessoto MA. Incidence of periventricular/intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants: a 15-year cohort study. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(6):505–11.
 34. Imamura T., Ariga H., Kaneko M., Watanabe M., Shibukawa Y., Fukuda Y., Nagasawa K., Goto A. FT. Neurodevelopmental outcomes of children with periventricular leukomalacia. *Pediatr Neonatol*. 2013;54(6):367–72.
 35. Yoon BH, Romero R, Kim CJ, Koo JN, Choe G, Syn HC, et al. High expression of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in periventricular leukomalacia. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;177(2):406–11.
 36. Kuypers E, Ophelders D, Jellema RK, Kunzmann S, Gavilanes AW, Kramer BW. Early Human Development White matter injury following fetal inflammatory response syndrome induced by chorioamnionitis and fetal sepsis : Lessons from experimental ovine models ☆. *Early Hum Dev [Internet]*. 2012;88(12):931–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2012.09.011>
 37. Gavilanes AWD, Strackx E, Kramer BW et al. Chorioamnionitis induced by intraamniotic lipopolysaccharide resulted in an interval-dependent increase in central nervous system injury in the fetal sheep. *Am J Obs Gynecol*. 2009;200(4):437.e1-437.e8.
 38. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr*. 1991;119(3):417–23.
 39. Organization WH. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience [Internet]. 2016 [cited 2019 Jun 10]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250796/9789241549912-eng.pdf;jsessionid=EA45480CAA4362B18FACEAA268B29705?sequence=1>
 40. Oh KJ, Kim SM, Hong JS, Maymon E, Erez O, Panaitescu B, et al. Twenty-four percent of patients with clinical chorioamnionitis in preterm gestations have no evidence of either culture-proven intraamniotic infection or intraamniotic inflammation. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Jun 1;216(6):604.e1-604.e11.
 41. Rodrigo FGM, Henríquez GG, Aloy JF, Pérez AGA. Outcomes of very-low-birth-weight infants exposed to maternal clinical chorioamnionitis: A multicentre study. *Neonatology*. 2014 Nov 7;106(3):229–34.
 42. Pappas A, Kendrick DE, Shankaran S, Stoll BJ, Bell EF, Laptook AR, et al. Chorioamnionitis and early childhood outcomes among extremely low-gestational-age neonates. *JAMA Pediatr*. 2014 Feb;168(2):137–47.
 43. Dutta S, Reddy R, Sheikh S, Kalra J, Ray P, Narang A. Intrapartum antibiotics and risk factors for early onset sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2010;95(2):99–104.
 44. Tsai CH, Chen YY, Wang KG, Chen CY, Chen CP. Characteristics of early-onset neonatal sepsis caused by *Escherichia coli*. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2012 Mar;51(1):26–30.
 45. Koch FR, Wagner CL, Jenkins DD, Caplan MJ, Perkel JK, Rollins LG, et al. Sex differences in cerebral blood flow following chorioamnionitis in healthy term infants. *J Perinatol [Internet]*. 2014;34(3):197–202. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1038/jp.2013.179>

46. Arnold AP, Burgoyne PS. Are XX and XY brain cells intrinsically different? Vol. 15, Trends in Endocrinology and Metabolism. Elsevier Inc.; 2004. p. 6–11.
47. Arayici S, Kadioglu Simsek G, Oncel MY, Eras Z, Canpolat FE, Oguz SS, et al. The effect of histological chorioamnionitis on the short-term outcome of preterm infants ≤ 32 weeks: A single-center study. *J Matern Neonatal Med*. 2014;27(11):1129–33.
48. Seliga-Siwecka J, Kornacka M. Neonatal outcome of preterm infants born to mothers with abnormal genital tract colonisation and chorioamnionitis: A cohort study. *Early Hum Dev*. 2013;89(5):271–5.
49. Van Marter LJ, Dammann O, Allred EN, Leviton A, Pagano M, Moore M, et al. Chorioamnionitis, mechanical ventilation, and postnatal sepsis as modulators of chronic lung disease in preterm infants. *J Pediatr*. 2002;140(2):171–6.
50. Plakkal N, Soraisham AS, Trevenen C, Freiheit EA, Sauve R. Histological chorioamnionitis and bronchopulmonary dysplasia: A retrospective cohort study. *J Perinatol*. 2013;33(6):441–5.
51. Miyazaki K, Furuhashi M, Ishikawa K, Tamakoshi K, Hayashi K, Kai A, et al. Impact of chorioamnionitis on short- and long-term outcomes in very low birth weight preterm infants: The Neonatal Research Network Japan. *J Matern Neonatal Med*. 2016;29(2):331–7.
52. De Felice C, Toti P, Laurini RN, Stumpo M, Picciolini E, Todros T, et al. Early neonatal brain injury in histologic chorioamnionitis. *J Pediatr*. 2001;138(1):101–4.
53. Rocha G, Proença E, Quintas C, Rodrigues T, Guimarães H. Chorioamnionitis and brain damage in the preterm newborn. *J Matern Neonatal Med*. 2007;20(10):745–9.
54. Wharton KN, Pinar H, Stonestreet BS, Tucker R, McLean KR, Wallach M, et al. Severe umbilical cord inflammation - A predictor of periventricular leukomalacia in very low birth weight infants. *Early Hum Dev*. 2004;77(1–2):77–87.
55. Suppiej A, Franzoi M, Vedovato S, Marucco A, Chiarelli S, Zanardo V. Neurodevelopmental outcome in preterm histological chorioamnionitis. *Early Hum Dev*. 2009;85(3):187–9.
56. Rovira N, Alarcon A, Iriondo M, Ibañez M, Poo P, Cusi V, et al. Impact of histological chorioamnionitis, funisitis and clinical chorioamnionitis on neurodevelopmental outcome of preterm infants. *Early Hum Dev*. 2011;87(4):253–7.
57. Ylijoki M, Ekholm E, Haataja L, Lehtonen L. Is chorioamnionitis harmful for the brain of preterm infants? A clinical overview. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012;91(4):403–19.
58. Maisonneuve E, Ancel PY, Foix-L'Hélias L, Marret S, Kayem G. Impact of clinical and/or histological chorioamnionitis on neurodevelopmental outcomes in preterm infants: A literature review. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2017;46(4):307–16.
59. Randis TM, Mercer BM, Dinsmoor MJ, Ramin SM, Carpenter MW, Samuels P, et al. Incidence of early-onset sepsis in infants born to women with clinical chorioamnionitis. *J Perinat Med [Internet]*. 2018;46(8):926–33. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cin20&AN=132421718&site=ehost-live>
60. Behbodi E, Villamor-Martínez E, Degraeuwe PLJ, Villamor E. Chorioamnionitis

appears not to be a Risk Factor for Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2016;6(November):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep37967>

61. Park HW, Choi YS, Kim KS, Kim SN. Chorioamnionitis and patent ductus arteriosus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(9):1–14.

8. ANEXOS

ANEXO 1 - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Corioamnionite histológica como modulador de comorbidades em recém-nascidos prematuros

Pesquisador: GERALDO MAGELA FERNANDES

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 75923717.8.0000.5558

Instituição Proponente: Hospital Universitário de Brasília - HUB

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.407.175

Apresentação do Projeto:

Trata-se de resposta às pendências relativas ao TCLE.

O trabalho pretende avaliar de modo prospectivo a associação entre corioamnionite definida pelo exame histológico e comorbidades em pacientes prematuros, como hemorragia peri/intraventricular, leucomalácea periventricular e displasia broncopulmonar. Serão estudadas crianças nascidos na maternidade do Hospital Universitário de Brasília (HUB) e no Hospital Regional de Sobradinho (HRS) de 01/11/2017 a 31/10/2018.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Investigar a associação entre corioamnionite definida pelo exame histológico e comorbidades em pacientes prematuros tais como: hemorragia peri/intraventricular, leucomalácea periventricular e displasia broncopulmonar.

Objetivo Secundário:

- analisar as consequências da corioamnionite materna para o cérebro do recém-nascido pré-termo
- analisar as consequências da corioamnionite materna para o pulmão do recém-nascido pré-termo

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1918 **E-mail:** cepfm@unb.br

Continuação do Parecer: 2.407.175

- analisar se há associação entre a idade gestacional e um tipo de lesão cerebral específica;
- fornecer dados que subsidiem o propósito de diminuir as causas evitáveis da corioamnionite e da prematuridade.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: O pesquisadores consideram que não há nenhum, pois somente serão obtidos dados de prontuários.

Benefícios:

Estabelecer relação entre corioamnionite histológica e comorbidades de recém-nascidos prematuros

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto é importante pois ajudará a esclarecer possíveis causas evitáveis de prematuridade e comorbidades em crianças nascidas prematuras

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE foi adequado para compreensão pelas voluntárias.

Recomendações:

Pela aprovação

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pela aprovação

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto apreciado na 9ª Reunião Ordinária do CEP-FM-UnB-2017. Após apresentação do parecer do (a) Relator (a), aberta a discussão para os membros do Colegiado. O projeto foi Aprovado.

De acordo com a Resolução 466/2012-CONEP/CNS, itens X.1.- 3.b. e XI.-2.d, este Comitê chama a atenção da obrigatoriedade de envio do relatório parcial semestral e final do projeto de pesquisa para o CEP-FM, através de Notificações submetidas pela Plataforma Brasil, contados a partir da data de aprovação do protocolo de pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_548993.pdf	09/11/2017 08:02:47		Aceito

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900
UF: DF Município: BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1918 E-mail: cepfm@unb.br

**UNB - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA**



Continuação do Parecer: 2.407.175

Cronograma	Cronograma_de_Execucao.pdf	09/11/2017 08:01:36	GERALDO MAGELA FERNANDES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_final.pdf	09/10/2017 20:38:30	GERALDO MAGELA FERNANDES	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto_assinada.pdf	06/09/2017 20:27:27	GERALDO MAGELA FERNANDES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Tcle_PB.docx	06/09/2017 20:22:49	GERALDO MAGELA FERNANDES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao_responsabilidade.pdf	06/09/2017 20:19:44	GERALDO MAGELA FERNANDES	Aceito
Cronograma	CV_Luiz_Claudio.pdf	06/09/2017 20:04:33	GERALDO MAGELA FERNANDES	Aceito
Cronograma	CV_Karina_Nascimento.pdf	06/09/2017 20:04:09	GERALDO MAGELA FERNANDES	Aceito
Cronograma	CV_Andreza_Miranda.pdf	06/09/2017 20:03:33	GERALDO MAGELA FERNANDES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_corioaminite_editavel.docx	06/09/2017 19:48:20	GERALDO MAGELA FERNANDES	Aceito
Outros	autorizacao_coparticipacao.pdf	14/07/2017 19:15:42	GERALDO MAGELA FERNANDES	Aceito
Cronograma	Cronograma_PB.pdf	14/07/2017 18:58:22	GERALDO MAGELA FERNANDES	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	autorizacao_pesquisa.pdf	14/07/2017 18:50:57	GERALDO MAGELA FERNANDES	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	14/07/2017 18:47:25	GERALDO MAGELA FERNANDES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_plataforma_brasil.pdf	14/07/2017 18:33:44	GERALDO MAGELA FERNANDES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1918 **E-mail:** cepfm@unb.br

UNB - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 2.407.175

BRASÍLIA, 30 de Novembro de 2017

Assinado por:
Florêncio Figueiredo Cavalcanti Neto
(Coordenador)

9. APÊNDICES

APÊNDICE 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE

A senhora está sendo convidada a participar de uma pesquisa com bebês prematuros que nasceram neste hospital. O objetivo desta pesquisa é analisar se algum problema da placenta, denominado corioamnionite, pode estar associado com alguns problemas de saúde que o recém-nascido prematuro possa apresentar.

A finalidade deste trabalho é contribuir com o conhecimento médico para que se possa compreender melhor os problemas de saúde dos bebês prematuros e oferecer uma melhor assistência médica aos mesmos.

Solicitamos a sua colaboração para utilizarmos os dados do seu prontuário e do prontuário de seu filho/sua filha, e os resultados do exame de sua placenta, sem qualquer identificação de vocês, como também sua autorização para apresentar os resultados deste estudo em eventos da área de saúde e publicar em revista científica nacional e/ou internacional.

Por ocasião da publicação dos resultados, seus nomes serão mantidos em sigilo absoluto. Informamos que essa pesquisa não alterará nenhuma conduta nos cuidados médicos em relação à senhora e seu filho/sua filha e utilizará apenas dados da evolução clínica que estão descritos nos prontuários.

Os resultados da pesquisa serão divulgados na Universidade de Brasília e podem ser publicados posteriormente. Os dados e materiais utilizados na pesquisa ficarão sob a guarda do pesquisador por um período de no mínimo cinco anos, após isso serão destruídos ou mantidos na instituição.

A senhora pode recusar-se a participar da pesquisa ou desistir de participar a qualquer momento, sem nenhum prejuízo à senhora ou ao seu filho/sua filha. A sua participação é voluntária, isto é, não há pagamento por sua colaboração.

Se a senhora tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor telefone para o Dr. Geraldo Magela Fernandes, no Hospital Universitário de Brasília, telefone (61) 2028-5232, no horário de 8:00 às 12:00h.

Este projeto foi Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília. As dúvidas com relação à assinatura desse TCLE ou os direitos dos participantes da pesquisa podem ser obtidos através do Comitê de Ética em Pesquisa, telefone: (61) 3107-1918 ou do e-mail cepfm@unb.br.

Este documento foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o participante da pesquisa.

Nome

Assinatura

Geraldo Magela Fernandes

Pesquisador Responsável

Brasília, ____ de _____ de _____.

APÊNDICE 2- FICHA DE COLETA DE DADOS

I - DADOS MATERNOS:

A) Identificação materna*

Nome completo: _____

* Data da nascimento: ___/___/___

* Paridade: G (incluir esta)___/Partos vaginais___/Partos cesarianos___/Abortos___

* Número de filhos vivos: _____

B) Dados do pré-natal

* Número de consultas: _____ Mês de início: _____

*Patologias maternas:

Diabetes Mellitus Gestacional ou não-gestacional

Doença hipertensiva específica da gravidez

Hipertensão arterial sistêmica

Outras patologias cardiovasculares – Quais _____

Infecção do trato urinário : 1º Tri - 2º Tri – 3º Tri – No dia do parto

Diagnóstico de corioamnionite clínica

Obesidade

Tabagismo: Fumou na gestação Tabagista, mas não fumou na gestação

Alcoolismo Drogadição

Outras patologias: _____

C) Dados do parto

* Tipo de parto: Vaginal Cesariana - indicação: _____

* Idade gestacional: _____ sem _____ dias. Método: DUM US

Tempo de bolsa rota em horas: _____ horas

* Uso de tocolíticos: Sim – Não

* Uso do corticosteróide: Sim – Não

Se sim, qual(ais): Dexametasona: número de doses _____

Betametasona: número de doses _____

II - DADOS DO(A) RECÉM-NASCIDO(A)

Identificação:* _____

Data do nascimento: ___/___/___ às ___ h ___ min

Sexo: () Masc | () Fem | () Indeterminado

B) Dados antropométricos:

Peso de nascimento: _____ g | Perímetro cefálico: _____ cm | Comprimento: _____ cm |

Peso da placenta: _____ g

* Classificação do RN: () AIG - () GIG - () PIG : () simétrico () assimétrico

Dados do parto: * Apgar: 1º min: _____ 5º min: _____ 10º min: _____

* Reanimação em sala de parto: () Não | () VPP com balão e máscara | ()

Intubação | () Mas. cardíaca | () Drogas D) Evolução do RN:

* Recebeu surfactante: () Não - () Sim: Número de doses e datas: _____

* Número de dias em CPAP nasal: _____ dias

* Número de dias em ventilação mecânica: _____ dias

* Dias em oxigênio: _____ dias * FiO2 máxima: _____ %

* Oxigênio com 28 dias de vida: () Sim - () Não

* Oxigênio com 36 semanas de idade corrigida: () Sim - () Não

* Ecografia transfontanela – data da realização: ___/___/___ Dias de vida: ___ dias ___ horas-

Hemorragia intraventricular: () Não | () grau I | () grau II | () grau III | () infarto hemorrágico

Hiperecogenicidade periventricular: () Não () Sim _____

Ecoluscência periventricular: () Não () Sim _____

* Ecocardiograma – data da realização: ___/___/___ Dias de vida: ___ dias ___ horas-

Canal arterial: () Sim () Não

- Necessidade de tratamento: () Sim - () Não

* Sepsis precoce: () Sim () Não.

Culturas _____

* Sepsis tardia: () Sim - () Não.

Culturas _____

E) Laudo anatomopatológico da placenta

() Corioamnionite

() Outros _____

F) Destino do RN:

() Alta para o Alcon – Data ___/___/___ Idade: _____ dias

() Transferido para outra UTIN – Data ___/___/___ Idade: _____ dias

() Óbito – Data ___/___/___ Idade: _____ dias