



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**  
**ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**DOUTORADO INTERINSTITUCIONAL – DINTER – ESCS/UNB**

**MARTA DAVID ROCHA DE MOURA**

**SÍNDROME HIPERTENSIVA GESTACIONAL E DESFECHO NEONATAL EM**  
**PREMATUROS**

**BRASÍLIA/DF**  
**Dezembro/2021**

**MARTA DAVID ROCHA DE MOURA**

**SÍNDROME HIPERTENSIVA GESTACIONAL E DESFECHO NEONATAL EM  
PREMATUROS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Doutorado interinstitucional – DINTER com a Escola Superior em Ciências da Saúde e a Universidade de Brasília, como exigência para obtenção de título de Doutor.

**Orientadora:**

Profa. Dra. Maria Rita Carvalho Garbi Novaes

**Coorientador**

Prof. Dr. Paulo Roberto Margotto

**BRASÍLIA/DF**

**Dezembro/2021**

Ficha Catalográfica:

Moura, MDR

Síndrome hipertensiva gestacional e desfecho neonatal em prematuros – Distrito Federal – Brasil, 2021.

Tese (Doutorado Interinstitucional) – Universidade de Brasília / Escola Superior de Ciências da Saúde. Faculdade de Ciências da Saúde, 2021.

1. Hipertensão 2. Recém-nascido prematuro; 3. Sobrevida; 4. Mortalidade



**MARTA DAVID ROCHA DE MOURA**

**SÍNDROME HIPERTENSIVA GESTACIONAL E DESFECHO NEONATAL EM  
PREMATUROS**

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

**Aprovada em: 01/12/2021**

**BANCA EXAMINADORA**

---

**Profa. Dra. MARIA RITA CARVALHO GARBI NOVAES (Presidente)**

Universidade de Brasília (UnB) – Faculdade de Ciências da Saúde  
Escola Superior de Ciências da Saúde (ESCS)

---

**Profa. Dra. LISLIE CAPOULADE NOGUEIRA ARRAIS DE SOUZA**

Sociedade de Pediatria do Distrito Federal  
Sociedade Brasileira de Pediatria

---

**Profa. Dra. AURIMERY GOMES CHERMONT**

Professora Associada III Disciplina Saúde da Mulher e da Criança II - Neonatologia  
Universidade Federal do Pará (UFPA)

---

**Prof. Dr. ALBERTO CARLOS MORENO ZACONETA**

Prof. Adjunto de Obstetrícia da Faculdade de Medicina  
Universidade de Brasília (UnB)

*Dedico este trabalho aos prematuros extremos e suas famílias,  
que enfrentam o começo da vida de forma intensa e  
não desistem.*

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Dr. Paulo Roberto Margotto, que sempre viu o melhor de mim e mostrou que a melhor forma de aprender é compartilhar o que se sabe.

À Dra. Maria Rita, minha orientadora, que me deu asas e me fez crescer e concluir com êxito esta tese.

À Dra. Sandra Lúcia Andrade de Caldas Lins, que me apoiou e não me permitiu desistir. Minha gratidão por tanta generosidade e carinho.

À Dra. Karina Nascimento, pela leitura crítica e as valorosas contribuições para que este trabalho ficasse claro e objetivo.

Aos meus colegas de trabalho da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Materno-Infantil de Brasília, pela sua incansável dedicação.

Aos meus pais, em especial a minha mãe, que mesmo após seis perdas gestacionais não perderam a esperança e, por isso, estou aqui.

Aos meus filhos, perdão pela falta de tempo ao lado de vocês, espero retribuir com o bom exemplo e o meu amor eterno e irrestrito.

Aos meus pequenos e destemidos pacientes, vocês me ensinam todos os dias e são fonte inesgotável de inspiração. Que todos os ensinamentos tirados desta tese possam ajudar os que virão.

*“Eu sou aquela mulher  
a quem o tempo muito ensinou.  
Ensinou a amar a vida  
e não desistir da luta,  
recomeçar na derrota,  
renunciar a palavras  
e pensamentos negativos.  
Acreditar nos valores humanos  
e ser otimista.”  
(Cora Coralina)*



## RESUMO

Moura MRD. *Síndrome hipertensiva gestacional e desfecho neonatal em prematuros*. Brasília. Tese [Doutorado] – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade de Brasília; 2021.

**Objetivo:** Avaliar o impacto dos distúrbios hipertensivos gestacionais em recém-nascidos prematuros com menos de 34 semanas e estabelecer as principais morbidades e a taxa de mortalidade no período neonatal e aos 18 meses. **Materiais e métodos:** Trata-se de um estudo observacional retrospectivo com 695 recém-nascidos prematuros em idade gestacional (IG) entre 24 e 33 semanas e 6 dias, atendidos na UTI Neonatal do Hospital Materno-Infantil de Brasília (HMIB), no período de 1º de janeiro de 2014 a 31 de julho de 2019. Foram avaliados 308 bebês de mães hipertensas (G1) e 387 de mães normotensas (G2). Gestações gemelares e pacientes diabéticos com malformações graves foram excluídos. Foram analisados durante a internação o diagnóstico de síndrome do desconforto respiratório (SDR), ultrassonografia cerebral, diagnóstico de displasia broncopulmonar (DBP), diagnóstico de enterocolite necrosante, retinopatia da prematuridade, taxa de amamentação na alta, sobrevida na alta e aos 18 meses de idade cronológica. **Resultados:** O grupo G1 apresentou maior risco de bebês pequenos para a idade gestacional (OR 2,4; IC 95% 1,6 - 3,6; p <0,00), bem como maior risco de nascer com peso inferior a 850 g (OR 2,4; IC 95% 1,2 - 3,5; p <0,00). Os recém-nascidos de mães com hipertensão apresentaram mais enterocolite necrosante (OR 2,0; IC 95% 1,1-3,7). Não foram observadas diferença entre os grupos com relação ao tempo de permanência em ventilação mecânica e diagnóstico de DBP. A sobrevida foi melhor em recém-nascidos de mães normotensas e esse foi um fator de proteção para o óbito (OR 0,7; IC95% 0,5 - 0,9; p <0,01). A sobrevida aos 18 meses de idade cronológica foi semelhante entre os grupos. **Conclusão:** A hipertensão arterial na gestação pode aumentar o risco de baixo peso bebês pequenos para a idade gestacional (PIG), óbitos no período neonatal e enterocolite, sem diferenças de peso e sobrevida aos 18 meses de idade cronológica.

**Palavras-chave:** Recém-nascido prematuro; Hipertensão; Sobrevida; Mortalidade.

## ABSTRACT

Moura MRD. *Gestational hypertensive syndrome and neonatal outcome in pretermatures*. Brasília. Doctoral [Thesis] – Postgraduate Program in Health Sciences, University of Brasília; 2021.

**Objective:** To assess the impact of gestational hypertensive disorders in preterm infants aged less than 34 weeks and establish the main morbidities and mortality in the neonatal period and at 18 months. **Materials and methods:** This is a retrospective observational study with 695 premature newborns at gestational age (GA) between 24 and 33 weeks and 6 days, treated at the Neonatal ICU of the Hospital Materno-Infantil de Brasília (HMIB), during the period from January 1, 2014 to July 31, 2019. 308 babies of hypertensive mothers (G1) and 387 of normotensive mothers (G2) were evaluated. Twin pregnancies and diabetic patients with severe malformations were excluded. During hospitalization, the diagnosis of respiratory distress syndrome (RDS), brain ultrasound, diagnosis of bronchopulmonary dysplasia (BPD), diagnosis of necrotizing enterocolitis, retinopathy of prematurity, breastfeeding rate at discharge, survival at discharge and at 18 months of chronological age. **Results:** The G1 group had a higher risk of small-for-gestational-age babies (OR 2.4; 95% CI 1.6 - 3.6;  $p < 0.00$ ), as well as a higher risk of being born weighing less than 850 g (OR 2.4; 95% CI 1.2 - 3.5;  $p < 0.00$ ). Newborns of mothers with hypertension had more necrotizing enterocolitis (OR 2.0; 95% CI 1.1-3.7). No differences were observed between the groups in terms of length of stay on mechanical ventilation and diagnosis of BPD. Survival was better in newborns of normotensive mothers and this was a protective factor for death (OR 0.7; 95%CI 0.5 - 0.9;  $p < 0.01$ ). Survival at 18 months of chronological age was similar between groups. **Conclusion:** Arterial hypertension during pregnancy may increase the risk of low birth weight, small for gestational age (SGA) babies, deaths in the neonatal period and enterocolitis, without differences in weight and survival at 18 months of chronological age.

**Keywords:** Premature newborn; Hypertension; Survival; Mortality.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Diagrama esquemático mostrando o quantitativo de recém-nascidos estudados.....	21
---	----

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Comparação da média de idade, número de consultas de pré-natal e idade gestacional entre gestantes com (G1) e sem síndromes hipertensivas (G2).....	22
Tabela 2. Razão de chances de cesariana, infecções e uso antenatal de medicamentos em gestantes com e sem síndromes hipertensivas.....	22
Tabela 3. Comparação de parâmetros antropométricos e indicadores clínicos em recém-nascidos filhos de mães normotensas e hipertensas.....	23
Tabela 4. Razão de chance de morbidade neonatal em recém-nascidos de gestantes com e sem síndromes hipertensivas.....	23
Tabela 5. Achados a ultrassonografia cerebral dos recém-nascidos nos grupos GH e GNH no momento da alta.....	24
Tabela 6. Sobrevida a alta e aos 18 meses nos grupos G1 e G2 no momento da alta.....	25



## LISTA DE ABREVIações E SIGLAS

ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
DBP	Displasia Broncopulmonar
DHEG	Doença Hipertensiva Específica da Gravidez
DR	Diástole Reversa
DZ	Diástole Zero
ECN	Enterocolite Necrosante
HMIB	Hospital Materno-Infantil de Brasília
IC	Intervalo de Confiança
IG	Idade Gestacional
OR	Odds Ratio
PA	Pressão Arterial Sistólica
PE	Pré-Eclâmpsia
PIG	Pequeno para Idade Gestacional
PN	Peso ao Nascer
RN	Recém-Nascido
RNT	Recém-Nascidos a Termos
RNPT	Recém-Nascidos Pré-Termo
ROP	Retinopatia da Prematuridade
SDR	Síndrome do Desconforto Respiratório
SHG	Síndrome Hipertensiva Gestacional
TEA	Transtorno de Espectro Autista
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UTIN	Unidades de Terapia Intensiva Neonatal
VM	Ventilação Mecânica

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>12</b>
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>16</b>
2.1 OBJETIVO GERAL .....	16
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	16
<b>3 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>17</b>
3.1 DESENHO DO ESTUDO .....	17
3.2 AMOSTRA.....	17
3.3 VARIÁVEIS ESTUDADAS.....	18
3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	19
3.5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS .....	19
<b>4 RESULTADOS</b> .....	<b>21</b>
<b>5 DISCUSSÃO</b> .....	<b>26</b>
<b>6 CONCLUSÃO</b> .....	<b>30</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>31</b>
<b>APÊNDICE A – ARTIGO 1</b> .....	<b>35</b>
<b>APÊNDICE B – ARTIGO 2</b> .....	<b>57</b>
<b>ANEXO A – FORMULÁRIO DE COLETAS</b> .....	<b>69</b>
<b>ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP</b> .....	<b>77</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A Doença Hipertensiva Específica da Gravidez (DHEG) constitui uma das principais causas de mortalidade materna e perinatal em todo o mundo, com incidência entre 7% e 15% de todas as gestações, com variações conforme a população estudada ou metodologia utilizada (1,2).

Na Ásia e na África, quase um décimo de todas as mortes maternas está associado à DHEG e, na América Latina, essas complicações podem ser responsáveis por até 25% dos óbitos maternos (2,3).

Os Estados Unidos são responsáveis por 10% a 15% de todas as mortes maternas e, em 0,5% a 3% das gestantes hipertensas, o diagnóstico é hipertensão crônica (1,2).

No Brasil, estima-se que a incidência seja 1,5% para pré-eclâmpsia (PE) e 0,6% para eclâmpsia, entretanto, sabe-se que esses dados podem estar subestimados e sofrer variações entre as regiões do país (4).

As alterações circulatórias do início da gravidez promovem alterações na resistência vascular sistêmica, que tende a cair e levar a aumento do volume sistólico e do débito cardíaco. Apesar disso, a pressão arterial sistólica (PA) permanece relativamente inalterada. Por outro lado, a PA diastólica tem uma tendência bimodal. Diminui em média 10 mmHg no segundo trimestre, em consequência da diminuição da resistência vascular sistêmica, e, em seguida, retorna aos níveis pré-gravidez durante o terceiro trimestre, devido ao aumento do volume sanguíneo e do volume sistólico (5).

As definições de distúrbios hipertensivos na gravidez mudaram ao longo do tempo, entretanto, as definições atuais do *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) são determinadas a seguir (6).

Os distúrbios hipertensivos da gravidez podem ser classificados em quatro categorias: hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia-eclâmpsia, hipertensão crônica e PE sobreposta à hipertensão subjacente (6).

O diagnóstico materno de hipertensão depende da idade gestacional no momento da identificação e classificar os distúrbios hipertensivos é importante para distensão e avaliação dos resultados maternos e fetais (6,7).



A hipertensão gestacional é definida como uma PA sistólica  $\geq 140$  mmHg ou uma PA diastólica  $> 90$  mmHg, sem proteinúria. Além disso, a hipertensão deve ter se desenvolvido após 20 semanas de gestação. (5,6)

A PE é definida como PA  $\geq 140/90$  mmHg, com proteinúria  $\geq 0,3$  g em coleta de urina de 24 horas; ou como disfunção orgânica definida por uma contagem de plaquetas  $\leq 100.000/\text{mm}^3$ , um nível de creatinina  $> 1,1$  mg/dL, elevação das transaminases, associada a insuficiência cardíaca congestiva ou sintomas neurológicos. (5-7)

A causa da DHEG é mal definida e gera controvérsias e se acredita que estejam envolvidos fatores imunológicos e genéticos que podem levar à disfunção endotelial sistêmica e anormalidades da circulação e podem resultar em hipoperfusão, hipoxemia e isquemia da placenta (2).

Os fatores de risco incluem primeira gravidez, gravidez múltipla, obesidade, diabetes mellitus pré-gestacional, história de hipertensão crônica e história familiar de mães com PE. Quanto mais precoce o início das alterações pressóricas na gestante, em especial  $< 34$  semanas de gestação tende a ser mais grave. A terapia definitiva para retorno da pressão arterial a níveis pré-gestacional em cerca de 90% dos casos é o parto (7,8).

O uso de anti-hipertensivos é recomendado e são considerados seguros na gravidez. Incluem metildopa, diuréticos, labetalol, bloqueadores dos canais de cálcio e hidralazina, no entanto, o manejo conservador pode ser buscado em casos selecionados, como prolongar a gestação a tempo máximo para garantir viabilidade fetal. (8). Gestantes que apresentam quadro de hipertensão crônica necessitam de mais atenção durante o cuidado pré-natal. Em uma revisão sistemática clássica (9), foram avaliados nove estudos observacionais os quais revelaram que as chances de descolamento prematuro da placenta são dobradas em mulheres com hipertensão crônica em comparação com pacientes normotensas ou a população obstétrica geral (OR: 2,1; IC de 95%). Além disso, mulheres com hipertensão crônica de alto risco apresentam risco aumentado de desenvolver complicações maternas graves em longo prazo, como edema pulmonar, retinopatia, encefalopatia, hemorragia cerebral e insuficiência renal aguda.

Os recém-nascidos (RN) evoluem com mais complicações neonatais, o que inclui aumento do risco de mortalidade perinatal em até três a quatro vezes em comparação com a população obstétrica geral (OR 3,4; IC de 95% [3,0-3,7]) (9).

Além disso, naqueles que desenvolvem PE sobreposta, há taxas mais altas de parto prematuro (OR 3,9; IC de 95% [2,7-5,4]), hemorragia intraventricular neonatal (OR 4,5, IC de 95% [1,5-4,2]), e taxas mais altas de crianças pequenas para bebês gestacionais de até 8%-15,5% (9,10).

Considerando tudo que foi apresentado, a doença hipertensiva gestacional se mostra um agravo que merece atenção da comunidade científica.

As doenças hipertensivas gestacionais, em especial a PE, acarretam risco real e impacto significativo nos indicadores relacionados à saúde materno-infantil e são a principal causa de morte materna e perinatal no mundo e no Brasil.

Esta tese de doutorado busca relacionar a doença hipertensiva gestacional e os desfechos em prematuros, em especial os menores de 34 semanas, que podem evoluir com complicações graves e resultados ainda contraditórios.

Nesse momento em que o mundo foi surpreendido pela pandemia da doença do coronavírus SARS-CoV-2, observou-se uma transição abrupta para cuidados de saúde de gestante que perderam o seu seguimento ou que passaram a usar atendimentos virtuais nas suas consultas pré-natais. Nesse contexto, o Centro de Informações sobre a COVID-19, em 28 de janeiro de 2021, no encontro anual da *Society for Maternal-Fetal Medicine* (SMFM), apresentou que a gestação foi associado a um aumento significativo do risco de hipertensão gestacional e PE em comparação a gestante negativas para o novo coronavírus (11,12).

No Brasil, a Síndrome Hipertensiva Gestacional (SHG) é uma importante complicação da gestação, estando entre as principais causas de morbidade e mortalidade materna e fetal. Os dados do Ministério da Saúde mostram a hipertensão na gestação como a maior causa de morte materna no país (4).

A decisão da interrupção da gestação deve equilibrar os riscos maternos e neonatais, assim, o objetivo básico da obstétrica é prolongar cuidadosamente a gravidez, com o intuito de melhorar o resultado perinatal sem comprometer a segurança materna (13-15).

Alguns autores sugerem que o controle expectante da gestação se encontra associado ao aumento de complicações maternas em uma gestação de 32 semanas ou mais (15).

As complicações neonatais descritas variam da prematuridade à restrição do crescimento fetal, sendo esta a complicação neonatal mais frequentes em RN de mães hipertensas (13-16).

Outras morbidades descritas em RN de mães com quadros hipertensivos são displasia broncopulmonar (DBP), retinopatia da prematuridade (ROP), sepse e maior tempo de ventilação mecânica. Alterações hematológicas, como plaquetopenia e leucopenia, também são frequentemente descritos na literatura (16).

Em relação aos efeitos a longo prazo, alguns dados sugerem que bebês nascidos de mães hipertensas apresentam risco aumentado de diabetes e morbidade cardiovascular na idade adulta (10). A exposição à SHG pode estar associada a um aumento no risco de transtorno de espectro autista (TEA) e transtorno do déficit de atenção/hiperatividade. Esses achados destacam a necessidade de maior vigilância pediátrica de RN expostos à SHG, a fim de permitir intervenções precoces que possam melhorar os resultados do desenvolvimento neurológico (17,18).

Observa-se, portanto, que é necessário que os profissionais de saúde devem estar cientes da gravidade da hipertensão na gestação e monitorar ainda mais de perto gestantes com suspeita de PE nesse momento de pandemia, a fim de garantir a tomada de decisão no momento adequado, reduzindo complicações maternas e neonatais causados pela hipertensão na gestação.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o impacto das síndromes hipertensivas gestacionais em recém-nascidos prematuros abaixo de 34 semanas e identificar a taxa de mortalidade e morbidades à alta e aos 18 meses de idade gestacional corrigida.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar a taxa de mortalidade de prematuros abaixo de 34 semanas em uma unidade neonatal terciária.
- Avaliar as principais morbidades durante o período de internação em prematuros abaixo de 34 semanas.
- Identificar a taxa de sobrevida e a recuperação nutricional aos 18 meses de idade cronológica.

### 3 MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo no qual foram incluídos todos os prematuros com idade gestacional (IG) entre 24 e 33 semanas e 6 dias, nascidos vivos, na maternidade do Hospital Materno-Infantil de Brasília (HMIB), Distrito Federal, Brasil, e internados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) desse Hospital, no período de 1º de janeiro de 2014 a 31 de dezembro de 2019.

#### 3.1 DESENHO DO ESTUDO

Para o desenvolvimento, utilizou-se um estudo retrospectivo do tipo coorte sendo seguido as recomendações da Rede EQUATOR Network, utilizando o protocolo STROBE (19).

#### 3.2 AMOSTRA

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado com o auxílio do programa Epi Info, versão 7.2.2.6, com base em uma prevalência de hipertensão na gestação de 10% na UTIN do HMIB, considerando um nível de confiança de 99,9%, poder de 90% e razão de 1:1 (expostos e não expostos) (18). O tamanho estimado da amostra foi de 432 recém-nascidos, dos quais 216 RN de mães hipertensas e 216 RN de mães normotensas. Durante o período estudado, foi possível selecionar 695 RN, divididos em dois grupos, G1 – gestantes hipertensas com 308 RN e G2 – gestantes normotensas com 387 RN. Os critérios de exclusão foram: prematuros transferidos diretamente da sala de parto para outro serviço, bem como os óbitos constatados em sala de parto, gemelares, RN oriundos de outros serviços, RN de mães diabéticas e portadores de malformações graves. Todos os pacientes incluídos foram acompanhados durante a hospitalização e avaliados até o momento da alta, óbito ou transferência para outra unidade neonatal e aos 18 meses de idade gestacional corrigida.

### 3.3 VARIÁVEIS ESTUDADAS

Os dados coletados foram retirados das anotações descritas no prontuário eletrônico obstétrico e neonatal utilizando ficha estruturada (Anexo A).

As informações obstétricas analisadas foram: pré-natal (>2 consultas para partos prematuros); idade materna; infecção materna (descrição de corioamnionite clínica); uso de esteroide antenatal (ao menos uma dose administrada antes do parto, independentemente do tipo de esteroide); uso do sulfato de magnésio, diagnóstico de síndrome hipertensiva da gestação (incluindo as variações PE, eclâmpsia, HELLP<sup>1</sup> síndrome e PE sobreposta à hipertensão arterial crônica); ecografia gestacional com avaliação dos vasos umbilicais e diagnóstico de diástole zero (DZ) ou reversa (DR) com até 72 horas antes e via de parto.

Os dados relacionados ao nascimento foram: idade gestacional definida pela melhor estimativa obstétrica, preferencialmente a data precisa da última menstruação, seguida por ultrassonografia obstétrica precoce (até a 18ª semana de gestação). Na impossibilidade desses dados, a idade gestacional (IG) foi estimada pelo exame do RN, realizado imediatamente após o nascimento ou em até 12 horas, utilizando-se o método de New Ballard (20). Outros dados analisados foram: gênero; peso ao nascer; classificação peso e idade gestacional para definição de pequeno para idade gestacional (PIG), segundo critérios a partir de 29 semanas (21,22); Apgar de primeiro e quinto minutos; necessidade de reanimação em sala de parto definida pelo uso de ventilação com pressão positiva sob máscara e o uso de surfactante em sala de parto.

Quanto à evolução neonatal, foram estudadas: síndrome do desconforto respiratório (SDR) com diagnóstico clínico e radiológico; tempo de assistência ventilatória (*continuous positive airway pressure* - CPAP nasal e/ou ventilação mecânica); sepse precoce (<72h de vida); alterações cerebrais diagnosticadas à ultrassonografia de crânio; diagnóstico de DBP definida pela necessidade de oxigênio suplementar às 36 semanas de idade pós-menstrual; diagnóstico de enterocolite necrosante definida pela presença de pelo menos um sinal clínico: aspirado gástrico bilioso ou vômitos; distensão abdominal; ou sangue oculto ou

---

<sup>1</sup> HELLP é uma abreviação do inglês para descrever a condição de paciente com pré-eclâmpsia grave que apresenta hemólise (H), níveis elevados de enzimas hepáticas (EL) e contagem baixa de plaquetas (LP).

evidente nas fezes sem fissura anal associado à presença de pelo menos um sinal radiológico: pneumatose intestinal; gás no sistema hepatobiliar e/ou pneumoperitoneo. Foram investigadas, também, a taxa de óbito e/ou sobrevivente a alta e a mortalidade, peso, manutenção de amamentação até os 18 meses de idade cronológica.

A ultrassonografia de crânio foi realizada em todos os RN que sobreviveram até sete dias. Nos recém-nascidos que tiveram mais que um exame, foi considerado o pior achado ecográfico. A leucomalácia cística foi definida pela presença de pequenas cavidades próximas aos ventrículos laterais e a hemorragia peri-intraventricular foi classificada conforme os critérios de Papile et al. (23) e considerada grave quando atinge os graus III ou IV. Os exames foram realizados com equipamento GE® por dois neonatologistas especializados em diagnóstico por imagem, responsáveis pela avaliação rotineira dos RN pré-termos menores do que 34 semanas de gestação.

### 3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise descritiva dos dados foi realizada por tabelas de frequência e de associação, sendo as variáveis contínuas apresentadas com cálculo de média e desvio-padrão e as variáveis categóricas expressas pelo número e proporção de eventos.

Os resultados foram analisados com o programa SPSS versão 22.0. A normalidade da distribuição foi testada com o teste de Kolmogorov-Smirnov. Utilizou-se média, desvio-padrão e o teste t de Student para comparação das variáveis quantitativas de distribuição simétrica, como peso ao nascer, idade gestacional, idade materna, escore de Apgar e tempo de internação. As variáveis categóricas foram analisadas utilizando-se as frequências absoluta e relativa e comparadas pelo teste do Qui-quadrado com correção de Yates. O cálculo de *odds ratio* (OR) e intervalos de confiança (IC) a 95% foram usados para testar a associação das variáveis categóricas.

### 3.5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

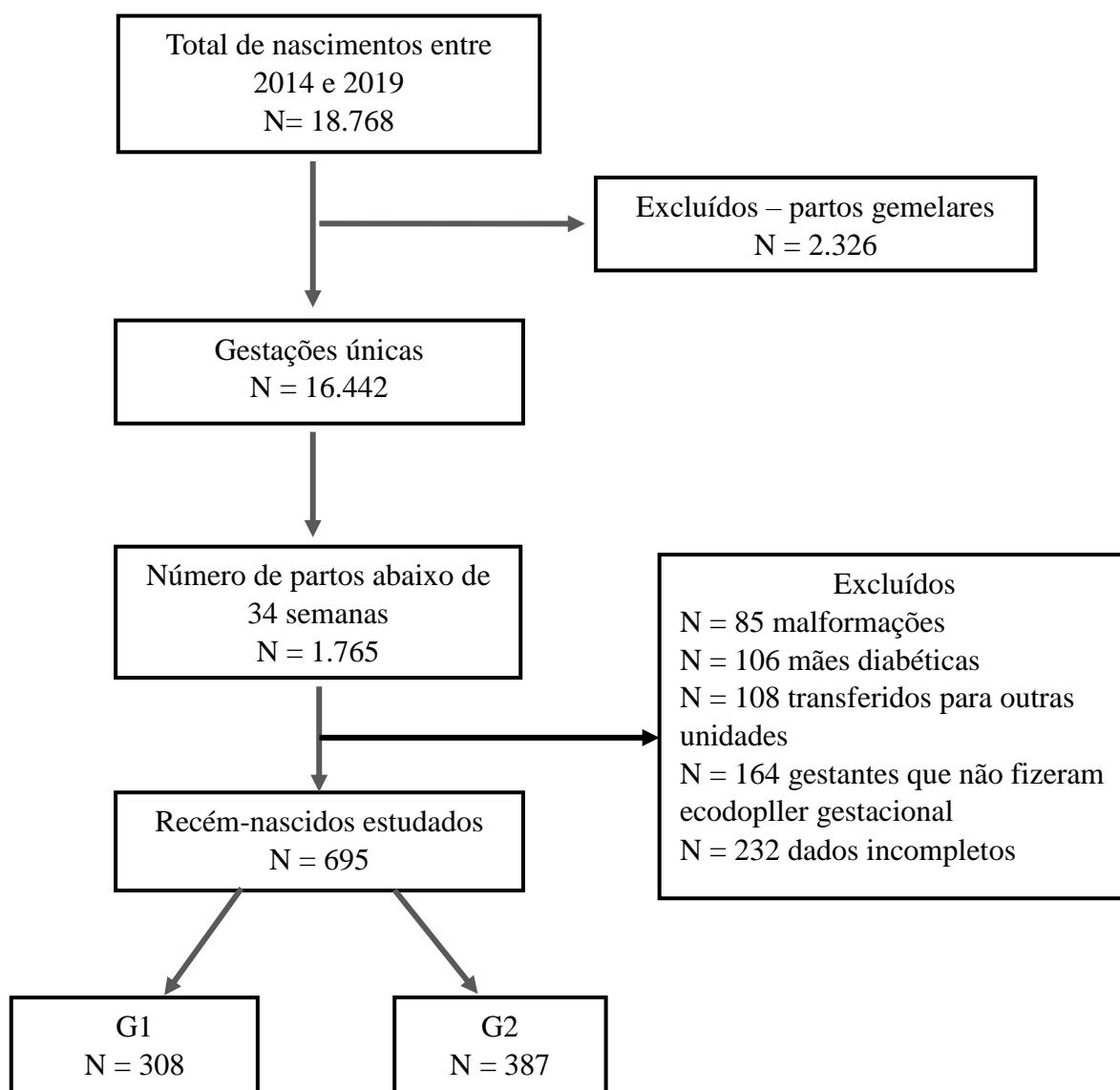
Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde, da Secretaria de Saúde do Distrito Federal, sob o registro CAAE 58280716.9.0000.5553.

Foi obtida a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), pois o estudo utilizou apenas dados provenientes de prontuário. Não foram realizados exames, coleta de amostras ou entrevistas. Os dados nominais, necessários exclusivamente para o relacionamento probabilístico entre as bases de dados, foram tratados com sigilo absoluto e excluídos permanentemente antes das análises.



## 4 RESULTADOS

No período de 1º de janeiro de 2014 a 31 de dezembro de 2019, nasceram, no Distrito Federal, 18768 bebês com idade gestacional menor que 37 semanas, sendo 1.765 RN abaixo de 34 semanas foram admitidos na UTIN do HMIB nesse período. Desses, 695 preencheram os critérios de inclusão para o estudo, 308 nascidos de mães hipertensas (G1) e 387 nascidos de mães normotensas (G2) (Figura 1). Foram excluídos 550 RN pelos seguintes motivos: malformações múltiplas (85); diabetes gestacional (106); transferidos (108) e gestantes que não foram submetidas ao exame de dopplervelocimetria das artérias umbilicais (164).



**Figura 1** - Diagrama esquemático mostrando o quantitativo de recém-nascidos estudados

Dentre os bebês nascidos de mães hipertensas, 69,8% (215 gestantes) foram submetidos à ecografia com avaliação de dopplerfluxometria das artérias umbilicais; destes bebês, 14,4% (31 gestantes) apresentaram exame normal. Ocorreu DZ em 55,8% (134 gestantes) e DR em 20,8% (50 gestantes).

Na Tabela 1, estão descritas as características clínicas e as morbidades apresentadas pelas gestantes hipertensas e normotensas estudadas. Não houve diferença entre os grupos quanto à idade gestacional e ao uso de corticoide antenatal. O uso do sulfato de magnésio foi frequente no grupo de gestantes hipertensa, assim como a via de parto preferencial neste grupo foi o parto cesáreo.

**Tabela 1** - Comparação da média de idade, número de consultas de pré-natal e idade gestacional entre gestantes com (G1) e sem síndromes hipertensivas (G2)

	G1 n: 308 RN	G2 n: 387 RN	p
Idade Materna (anos)	28,2 ± 6,8	26,1 ± 6,9	0,00
Número de Consultas de pré-natal	5,3 ± 2,4	5,0 ± 2,4	0,63
Idade Gestacional	28,9 ± 2,9	29,8 ± 2,2	0,00

G1: RN nascidos de mães com hipertensão G2: RN nascidos de mães normotensas, Teste T de Student;

No grupo nascido de gestantes hipertensas, a doença hipertensiva gestacional esteve presente em 50%, PE em 12,5%, eclâmpsia em 11,3% e hipertensão arterial crônica isoladamente ou superposta à PE em 12,1% das gestantes (Tabela 2).

**Tabela 2** - Razão de chances de cesariana, infecções e uso antenatal de medicamentos em gestantes com e sem síndromes hipertensivas

	G1 n: 308 RN	G2 n: 387 RN	OR IC95%
Parto Cesáreo %	68,5	34,4	0,2 (0,2 – 0,3)
Infecção Urinária %	12,0	23,0	0,4 (0,3 – 0,7)
Corioamnionite %	13,0	25,3	0,4 (0,3 – 0,6)
Corticoide pré-natal %	77,3	73,1	1,2 (0,8 – 1,8)

Sulfato de Magnésio %	59,7	36,4	2,6 (1,9 – 3,5)
-----------------------	------	------	-----------------

Teste X<sup>2</sup>; Teste Exato de Fisher

Na Tabela 3 estão dispostos parâmetros antropométricos e indicadores clínicos ao nascimento dos recém-nascidos estudados. As medidas antropométricas peso ao nascer e perímetro cefálico foram significativamente menores no GH DZ/DR e, nesse grupo, houve maior risco de RN PIG, com OR de 8,1 IC 95% 5,2-12,6;  $p < 0,01$ . A reanimação em sala de parto, a necessidade do uso de surfactante não diferiu entre os grupos, assim como o tempo de permanência na ventilação mecânica, uso de oxigênio aos 28 dias de vida, dependência do oxigênio às 36 semanas de idade gestacional. A sobrevida foi melhor em recém-nascidos de mães normotensas, sendo um fator protetor do óbito, OR de 0,7; IC95% 0,5-0,9;  $p < 0,01$  (Tabela 4).

**Tabela 3** - Comparação de parâmetros antropométricos e indicadores clínicos em recém-nascidos filhos de mães normotensas e hipertensas

	G1 n: 308 RN	G2 n: 387 RN	p
Peso ao nascer (gramas)	1054,2 ± 377,3	1321,8 ± 352,5	0,00
Perímetro Cefálico (cm)	27,8 ± 4,2	28,8 ± 3,2	0,00
Tempo de V. Mecânica (dias)	7,3 ± 15,6	5,2 ± 13,0	0,05
Tempo de CPAP Nasal (dias)	4,4 ± 6,8	3,9 ± 6,3	0,20
Tempo de O2 suplementar (dias)	17,0 ± 26,3	14,1 ± 23,1	0,74
Apgar 1 min	5,9 ± 2,1	6,3 ± 2,1	0,02
Apgar 5 min	7,8 ± 1,6	7,8 ± 1,5	0,97
Tempo de Internação em dias	37,8 ± 32,3	36,7 ± 39,5	0,76

Teste T de Student; CPAP – *Continuous positive air pressure*;

**Tabela 4** - Razão de chance de morbidade neonatal em recém-nascidos de gestantes com e sem síndromes hipertensivas

	G1 n: 308 RN	G2 n: 387 RN	OR	IC95%
RN ≤ 850g %	23,7	11,4	2,4	1,4 – 3,5
Classificação de PIG %	23,7	10,1	2,4	1,6 – 3,6

Sexo masculino %	50,3	48,8	1,0	0,8 – 1,4
Reanimação ao Nascer %	66,6	61,5	1,2	0,9 – 1,7
Uso de surfactante %	47,7	41,6	1,3	0,9 – 1,7

continua  
conclusão

	G1 n: 308 RN	G2 n: 387 RN	OR	IC95%
Sepse precoce %	34,1	39,3	0,8	0,6 – 1,1
Sepse tardia %	37,7	31,0	1,3	1,0 – 1,8
O2 aos 28 dias de vida %	28,7	27,8	1,0	0,7 – 1,5
Uso de O2 as 36 sem %	23,0	24,4	0,9	0,6 – 1,5
Enterocolite Necrosante %	8,4	4,4	2,0	1,1 – 3,7
Retinopatia da prematuridade %	13,6	15,0	0,8	0,5 – 1,4

Teste X<sup>2</sup>; Teste Exato de Fisher; PIG – pequeno para a idade gestacional

O aleitamento materno exclusivo à alta foi de 47,6% no grupo de hipertensas e 52,4% no grupo de mães normotensas. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos (Tabela 5).

**Tabela 5** - Achados a ultrassonografia cerebral dos recém-nascidos nos grupos G1 e G2 no momento da alta

	G1 n: 205 RN	G2 n: 234 RN
HIV GRAU I	8,3	8,1
HIV GRAU II	12,7	15,4
HIV GRAU III	9,3	5,6
HIV GRAU IV	5,4	3,4
Leucomalacia (%)	6,3	2,1
Hiperecogenicidade (%)	24,4	27,8
Normal (%)	33,7	37,6

HIV: Hemorragia Intraventricular

No ambulatório de seguimento, a sobrevida aos 18 meses de idade cronológica foi semelhante entre os grupos, 92,5% e 93,7% entre mães hipertensas e normotensas, respectivamente (Tabela 6).

Tabela 6 - Sobrevida à alta e aos 18 meses nos grupos G1 e G2 no momento da alta

	G1 n: 308 RN	G2 n: 387 RN	p	IC 95%
Sobrevida a alta %	69,8	77,3	0,03	0,7 (0,5 a 0,9)
Amamentação exclusiva a alta (%)	73,4	77,7	0,25	0,8 (0,5 a 1,1)
Sobrevida aos 18 meses (%)	95,3	92,1	0,15	1,7 (0,9 a 3,7)
Amamentação aos 18 meses (%)	66,7	70,9	0,28	0,8 (0,6 a 1,1)
Peso aos 18 meses (gramas)	8.868 ± 0,720	8.830 ± 0,670	0,72	

Teste X<sup>2</sup>; Teste Exato de Fisher

O risco de nascer com peso menor que 850 g foi significativamente maior para RN nascidos de mães hipertensas, com OR de 3,4; IC95% 2,2-5,4; p< 0,01. Utilizando a regressão logística binária, os únicos indicadores isolados para o óbito na amostra estudada foram os diagnósticos de diástole reversa (OR de 8,2; IC 95% 3,5-19,6) e a IG ao nascer. A cada uma semana a mais de IG, reduz-se o risco de óbito em 30% OR de 0,7; IC95% 0,6-0,8. A chance de um bebê de mãe hipertensa ser PIG, *odds ratio* é de 8,1 IC 95% 5,2-12,6.

As alterações na ecografia transfontanelar até a primeira semana de vida bem como a pior imagem ecográfica descrita antes da alta ou óbito não diferiram entre os grupos.

## 5 DISCUSSÃO

Neste estudo, observou-se como são graves os desfechos neonatais na presença de hipertensão na gestação, em especial se esta vem acompanhada de alterações na doplervelocimetria das artérias umbilicais, em prematuros menores que 34 semanas de idade gestacional. A presença de diástole reversa na artéria umbilical eleva em 8,2 (IC 95% 3,5-19,6) a chance de óbito no período neonatal.

Em um estudo clássico, foram comparados os resultados perinatais nos seguintes subgrupos: PE e PIG, hipertensão gestacional e PIG, e PIG não explicado como grupo de referência (21). Mulheres com PE e PIG tiveram maior risco de permanência em UTIN e morte neonatal após ajuste para estudo local e *status* socioeconômico, mas essa diferença desapareceu após o ajuste para peso ao nascer e idade gestacional. Isso sugere que o excesso de risco associado à PE e ao PIG pode ser explicado por essas variáveis (21,22).

Constatou-se, ainda, que a maioria das mulheres realizou pré-natal. Entretanto, as mães normotensas tiveram menor número de consultas 4,3±2,2 (GNH) e 4,7±2,1 (GH) (p 0,04). O adequado acompanhamento da gestante é de extrema importância na prevenção de morbidade e mortalidade tanto materna como fetal. Alguns estudos apontam que, em países onde as gestantes têm assistência pré-natal otimizada, a eclâmpsia tornou-se menos frequente (1-3).

As gestantes hipertensas eram mais velhas, com média de idade 28,8±6,6 em comparação às normotensas 25,7±6,9 (p 0,00). A prevalência de doença hipertensiva gestacional aumenta proporcionalmente com o aumento da idade materna e ocorre mais comumente em mulheres acima de 34 anos (23).

O uso do corticoide antenatal em ambos os grupos acima de 70% traduz o adequado cuidado obstétrico nessas gestações de risco e pode ter beneficiado o conceito em vários aspectos, incluindo a diminuição no risco de morte neonatal, de ocorrência de síndrome do desconforto respiratório e de hemorragia intraventricular (21).

O sulfato de magnésio está bem estabelecido como uma intervenção eficaz no tratamento de mulheres com PE. Metanálise de dados de seis estudos (11.444 mulheres com PE) demonstram que o sulfato de magnésio *versus* placebo ou nenhum anticonvulsivante foi capaz de reduzir o risco de eclâmpsia em mais da metade, sem afetar a incidência de morte fetal ou neonatal (23). Há também

evidência forte de que o sulfato de magnésio é mais eficaz do que outros anticonvulsivantes (como diazepam ou fenitoína) no tratamento de mulheres com eclâmpsia. Após a disseminação desses achados e sua incorporação nas declarações e diretrizes nacionais e internacionais de políticas, o sulfato de magnésio tornou-se a droga de escolha para o atendimento periparto de mulheres com PE e eclâmpsia (24,25), o que se pode observar no grupo estudado, onde 56,3% das gestantes hipertensas utilizaram a droga contra apenas 5,9% das gestantes normotensas. A baixa adesão do sulfato de magnésio entre as mães normotensas é preocupante em revisão publicada em 2017 (28), concluindo que o sulfato de magnésio pré-natal dado a mulheres em risco iminente de parto prematuro reduziu substancialmente o risco de paralisia cerebral na criança. A metanálise indica que o risco de paralisia cerebral é quase um terço menor em crianças que receberam sulfato de magnésio pré-natal=(OR de 0,68; IC 95% 0,54 a 0,87), deixando evidente a necessidade de sensibilizar a equipe obstétrica da necessidade de utilizar o sulfato de magnésio em todas as gestantes com risco de parto prematuro (28,29).

A via de parto preferencial entre as gestantes hipertensas foi o parto cesáreo 65,8% (OR de 2,1; IC 95% 1,7-2,5), traduzindo a necessidade de interrupção da gestação pelo risco materno e/ou fetal. Vários estudos mostraram que, em virtude da gravidade do quadro, a cesariana tem sido a via de parto preferencial nos casos de síndrome hipertensiva. Entretanto, o ACOG recomenda o parto vaginal para este grupo de gestante (26). Sugere-se que o parto vaginal é mais seguro que o operatório em mulheres com PE e deve ser tentado. O diagnóstico isolado de PE não deve ser encarado como indicação imediata para parto cesariano, porém, a síndrome hipertensiva da gestação pode vir acompanhada de outros problemas, como sofrimento fetal e apresentações anômalas, os quais constituem indicação para cesariana (26).

A corioamnionite e o uso de antibióticos foram mais frequentes no grupo de mães normotensas 26,7% e 8,8% no grupo das hipertensas, respectivamente  $p < 0,00$ . Pode-se considerar que quadro infeccioso súbito foi o que levou ao parto prematuro nos RN do grupo controle deste estudo. Apesar de as causas em cerca de metade dos casos de prematuridade serem de etiologia desconhecida, os quadros infecciosos são classicamente descritos como fatores de risco para prematuridade (27).

No grupo nascido de gestantes hipertensas, a doença hipertensiva gestacional esteve presente em 50%, PE em 12,5%, eclâmpsia 11,3% e hipertensão arterial crônica isoladamente ou superposta a PE em 12,1% das gestantes. Vários estudos têm demonstrado o risco elevado de desfechos adversos em gestantes que apresentam a sobreposição de patologias (25,27,28). Por se tratar de uma amostra pequena, não foi possível considerar os subtipos diagnosticados nos diferentes grupos para uma análise mais detalhada.

Notou-se, no entanto, que os RN nascidos de mães hipertensas apresentaram menor peso ao nascer  $1.007,1 \pm 323,7$  gramas em relação ao controle  $1346,1 \pm 409,6$  gramas ( $P = 0,00$ ). O mesmo aconteceu com o perímetro cefálico ( $28,0 \pm 4,2$  cm no GH e  $29,1 \text{ cm} \pm 3,4$  no GN  $P < 0,00$ ). Tiveram maior frequência de restrição de crescimento intrauterino, sendo classificados como IUGR, 55,4% em relação ao grupo controle, 13,3% com OR 8,1 (IC 95% 5,2-12,6). Esses achados estão de acordo com alguns estudos que encontraram a mesma associação entre hipertensão arterial materna e RN com restrição do crescimento (24,25). Não foram observadas diferenças com relação à necessidade de reanimação e o diagnóstico de síndrome do desconforto respiratório, assim como a necessidade de surfactante exógeno. Apesar de não ter sido encontrado um risco significativamente aumentado para SDR nesse estudo, alguns autores sugerem essa associação (31).

A hipertensão materna e a prematuridade podem levar à imaturidade no trato gastrointestinal fetal, precário suprimento vascular e estresse, que por sua vez podem estar associados a uma cascata de eventos, culminando com o desenvolvimento da enterocolite necrosante (32,33). Esta conclusão gera discussões, no entanto observou-se uma relevante associação entre síndrome hipertensiva materna e enterocolite necrosante (ECN) neonatal. Com a redução do fluxo placentário, o risco de ECN, aumenta o que está de acordo com outros trabalhos científicos (33), onde a presença de hipertensão materna aumentou o risco de ECN em 2,8 vezes nos RN com PN menor que 1.500 g e o diagnóstico materno de PE foi significativamente mais frequente no grupo de RN com ECN (26). No presente estudo, a ECN apresentou um OR 3,8 (IC 95% 1,7-8,6).

Não se constataram diferenças entre os grupos com relação ao tempo de uso de ventilação mecânica, CPAP Nasal e uso de oxigênio aos 28 dias ou 36 semanas de idade gestacional, assim como a retinopatia da prematuridade, morbidades graves e limitantes.



Na amostra estudada, não se observou um número maior de hemorragia cerebral, leucomalácia e hiperecogenicidade cerebral. Portanto, o prognóstico neurológico desses prematuros de mães com hipertensão arterial ainda é muito controverso.

## 6 CONCLUSÃO

No presente estudo, a mortalidade foi maior no grupo das mães hipertensas, confirmando o observado em outros estudos (30-32). Quando ajustado os resultados quanto ao peso ao nascer, a presença de hipertensão não se mostrou um fator de risco isolado para o óbito OR 1,3 IC 95% 0,80-1,9. Tal resultado segue os já descritos na literatura; entretanto, se a mãe apresentar alterações de fluxo em artéria umbilical com DR o risco para o óbito evidenciou OR 10,6 IC 95% 4,6-24,4. Alguns autores, ao estudarem a precisão dos parâmetros de ultrassom Doppler no segundo e terceiro trimestre de gestações hipertensas, avaliando o resultados perinatais em 1.054 gestações (34), observaram que a análise da artéria uterina bilateral, da artéria e veia umbilicais e dados de velocidade de fluxo venoso que foram monitorados pelo Doppler indicaram risco de morte fetal, interrupção prematura da gestação e peso ao nascer inferior a 2.500 g, com sensibilidades de 94,4% e 93,1%, além de especificidades de 95,2% e 90,1%, respectivamente (34).

Este estudo tem algumas limitações por ser um estudo retrospectivo, o que só permite a análise dos dados documentados nos prontuários. Mesmo assim, foi possível detectar diferenças significativas e de relevância clínica entre os prematuros de mães hipertensas comparados aos de mães normotensas.

Os resultados deste estudo mostram que a síndrome hipertensiva gestacional tem repercussões no curto prazo em recém-nascidos prematuros, os quais nascem com maior frequência por cesárea, apresentam com maior risco de nascerem pequenos para a idade gestacional e de apresentar ECN. Estudos com tamanho amostral maior e com seguimento tardio são necessários para consolidar esses achados.

## REFERÊNCIAS

1. Shah S, Gupta A. Hypertensive disorders of pregnancy. *Cardiol Clin* 2019;37:345-354.
2. Umesawa M, Kobashi G. Epidemiology of hypertensive disorders in pregnancy: prevalence, risk factors, predictors and prognosis. *Hypertens Res* 2017;40:213-220.
3. Li F, Qin J, Zhang S, Chen L. Prevalence of hypertensive disorders in pregnancy in China: A systematic review and meta-analysis. *Pregnancy Hypertens.* 2021;24:13-21.
4. Malachias MV, Figueiredo CE, Sass N, Antonello IC, Torloni MR, Bortolotto MRF L. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 9 - Arterial Hypertension in pregnancy. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial: Capítulo 9 - Hipertensão Arterial na gestação. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107:49-52.
5. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, *et al.* The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens* 2018;13:291-310.
6. Bello NA, Zhou H, Cheetham TC, Miller E, Getahun DT, Fassett MJ, *et al.* Prevalence of Hypertension Among Pregnant Women When Using the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Blood Pressure Guidelines and Association With Maternal and Fetal Outcomes [published correction appears in *JAMA Netw Open.* 2021 Apr 1;4(4):e2112000]. *JAMA Netw Open.* 2021;4(3):e213808.
7. Yu H, He Y, Mao Z, Dong W, Fu X, Lei X. Hypertensive disorders during pregnancy and elevated blood pressure in the offspring: a systematical review and meta-analysis protocol. *Medicine* 2019;98:e15677.
8. Nzelu D, Dumitrascu-Biris D, Kay P, Nicolaides KH, Kametas NA. Severe hypertension, preeclampsia and small for gestational age in women with chronic hypertension diagnosed before and during pregnancy. *Pregnancy Hypertens* 2018;14:200-204.

9. Ferrer RL, Sibai BM, Mulrow CD, Chiquette E, Stevens KR, Cornell J. Management of mild chronic hypertension during pregnancy: a review. *Obstet Gynecol.* 2000;96:849-860.
10. Rodrigues A, Barata C, Marques I, Almeida MC. Diagnosis of white coat hypertension and pregnancy outcomes. *Pregnancy Hypertens* 2018;14:121-124.
11. Papageorgiou AT, Deruelle P, Gunier RB, et al. Preeclampsia and COVID-19: results from the INTERCOVID prospective longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(3):289:e1-289.
12. Conde-Agudelo A, Romero R. SARS-CoV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(1):68-89.
13. Wang Y, Hao M, Sampson S, Xia J. Elective delivery versus expectant management for pre-eclampsia: a meta-analysis of RCTs. *Arch Gynecol Obstet* 2017;295:607-622.
14. Omani-Samani R, Ranjbaran M, Amini P, Esmailzadeh A, Sepidarkish M, Almasi-Hashiani A. Adverse maternal and neonatal outcomes in women with preeclampsia in Iran. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019;32:212-216.
15. Nisa MU, Anjum S. Elective induction versus expectant management of mild pre-eclampsia at term. *J Coll Physicians Surg Pak* 2018;28:677-680.
16. Marins LR, Anizelli LB, Romanowski MD, Sarquis AL. How does preeclampsia affect neonates? Highlights in the disease's immunity. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019;32:1205-1212.
17. Maher GM, O'Keeffe GW, Kearney PM, Kenny LC, Dinan TG, Mattsson M, et al. Association of hypertensive disorders of pregnancy with risk of neurodevelopmental disorders in offspring: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2018;75:809-819.
18. Bharadwaj SK, Vishnu Bhat B, Vickneswaran V, Adhisivam B, Bobby Z, Habeebullah S. Oxidative stress, antioxidant status and neurodevelopmental outcome in neonates born to pre-eclamptic mothers. *Indian J Pediatr* 2017;85:351-357.

19. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* 2008;61:344-349.
20. 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;3:417-423.
21. Lubchenco L, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics* 1963;32:793-800.
22. Margotto PR. Curvas de crescimento intra-uterino: estudo de 4413 recém-nascidos únicos de gestações normais. *J Pediatr* 1995;71:11-21.
23. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978;92:529-534.
24. Nathan HL, Seed PT, Hezelgrave NL, De Greeff A, Lawley E, Conti-Ramsden F, et al. Maternal and perinatal adverse outcomes in women with pre-eclampsia cared for at facility-level in South Africa: a prospective cohort study. *J Glob Health* 2018;8:020401.
25. Villar J, Carroli G, Wojdyla D, Abalos E, Giordano D, Ba'aqeel H, et al. Preeclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions? *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:921-931.
26. American College of Obstetricians Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American college of obstetricians and gynecologists' task force on hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122:1122-1131.
27. Webster LM, Conti-Ramsden F, Seed PT, Webb AJ, Nelson-Piercy C, Chappell LC. Impact of antihypertensive treatment on maternal and perinatal outcomes in pregnancy complicated by chronic hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005526.

28. Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ, Duley L. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;2010:CD000025.
29. Jameson RA, Bernstein HB. Magnesium sulfate and novel therapies to promote neuroprotection. *Clin Perinatol* 2019;46:187-201.
30. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller A-B, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018;52:3-12.
31. Razak A, Florendo-Chin A, Banfield L, Abdul Wahab MG, McDonald S, Shah PS, et al. Pregnancy-induced hypertension and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Perinatol* 2018;38:46–53.
32. Neu J. Necrotizing enterocolitis. *World Rev Nutr Diet* 2014;110:253-263.
33. Vieira AA, David BBL, Lino RRG, Duarte LDB, Bueno AC. Avaliação dos fatores perinatais que interferem na incidência de enterocolite necrosante em recém-nascidos de muito baixo peso. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2013;35:363-367.
34. Shen G, Huang Y, Jiang L, Gu J, Wang Y, Hu B. Ultrasound prediction of abnormal infant development in hypertensive pregnant women in the second and third trimester. *Sci Rep* 2017;7:40429.

## APÊNDICE A – ARTIGO 1

### Enterocolite necrosante: a doença hipertensiva gestacional é um fator de risco? Análise de um estudo de coorte prospectiva unicêntrico

#### RESUMO

**Objetivo:** O presente estudo tem como objetivo determinar a prevalência de enterocolite necrosante (ECN) em um grupo de prematuros extremos abaixo de 32 semanas de idade gestacional e a existência de relação da patologia com a doença hipertensiva gestacional. **Materiais e métodos:** Foi realizado um estudo de coorte prospectiva no qual foram incluídos todos os prematuros, com idade gestacional (IG) entre 23 e 31 semanas e 6 dias, nascidos vivos na maternidade do Hospital Materno-Infantil de Brasília (HMIB), Distrito Federal, Brasil, no período de 1º de janeiro de 2019 a 31 de dezembro de 2020. **Resultados:** Foi observado no estudo uma prevalência de ECN 6,4%. Para a análise, a coorte de prematuros foi separada em G1, RN com diagnóstico de ECN, e G2, RN sem diagnóstico de ECN. Avaliando dados gestacionais, não foram observadas associações com o diagnóstico materno de diabetes gestacional e doença hipertensiva gestacional, assim com a corioamnionite G1 12% e G2 14,8% (RR 2,6; 95% IC 0,35-18,84;  $p < 0,48$ ). O uso de corticoide pré-natal mostrou efeito protetor, mas sem significado estatístico G1 95,2% e G2 80,6% (RR 0,20; 95% IC 0,30-1,61;  $p < 0,14$ ). Entretanto, na avaliação gestacional dos vasos umbilicais e diagnóstico de diástole zero ou reversa, foi encontrado que RN com alterações do fluxo umbilicais um risco relativo apresentavam um risco maior de desenvolver ECN (RR) de 2,7; 95% IC 1,07-7,14;  $p < 0,04$ ). No componente neonatal, foram observados ausência de diferença estatística entre sexo masculino, parto cesáreo, PIG, reanimação neonatal, diagnóstico de síndrome do desconforto respiratório, uso de surfactante, cafeína e hemotransfusão. Não foram observadas diferenças estatísticas no diagnóstico de displasia broncopulmonar, uso de corticoide para DBP e sobrevida. Entretanto, o diagnóstico de leucomalacia periventricular foi mais prevalente nos RN com ECN G1 20,0% e G2 3,1% (RR 6,00; 95% IC 1,71-2,27;  $p < 0,01$ ). **Conclusão:** A ECN é uma doença que merece atenção e melhora do manejo das equipes assistenciais, fetos com alterações do fluxo sanguíneo em artéria umbilicais e se faz necessária atenção especial, e os RN que desenvolvem ECN devem ser monitorados de perto para o aparecimento de leucomalacia multicística. (RR de 6,0; 95% IC 1,70-2,27) e possíveis sequelas neurológicas graves.

**Palavras-chave:** Hipertensão; Gravidez; Recém-nascido; Prematuro; Mortalidade; Enterocolite Necrosante.

## ABSTRACT

**Objective:** This study aims to determine the prevalence of necrotizing enterocolitis (NEC) in a group of extremely preterm infants below 32 weeks of gestational age and the existence of a relationship between the pathology and gestational hypertensive disease. **Materials and methods:** A prospective cohort study was carried out, including all preterm infants, with gestational age (GA) between 23 and 31 weeks and 6 days, born alive in the maternity hospital of the Hospital Materno Infantil de Brasília (HMIB), in Brasília, Federal District, Brazil, from January 1, 2019 to December 31, 2020. **Results:** A prevalence of 6.4% NEC was observed in the studied cohort. For the analysis, the preterm cohort was separated into G1 – NB diagnosed with NEC and G2 – RN without a diagnosis of NEC. Assessing gestational data, no associations were observed with maternal diagnosis of gestational diabetes and gestational hypertensive disease, as well as with chorioamnionitis G1 12% and G2 14.8% (RR 2.6; 95% CI 0.35 – 18.84;  $p < 0.48$ ). The use of prenatal corticosteroids showed a protective effect, but without statistical significance, G1 95.2% and G2 80.6% (RR 0.20; 95% CI 0.30 – 1.61;  $p < 0.14$ ). However, in the gestational evaluation of the umbilical vessels and diagnosis of zero or reverse diastole (DZ or DR), we found that NBs with alterations in the umbilical flow presented a relative risk with a higher risk of developing NEC (RR) of 2.7; 95% CI 1.07 – 7.14;  $p < 0.04$ ). In the neonatal component, no statistical difference was observed between male gender, cesarean delivery, SGA, neonatal resuscitation, diagnosis of respiratory distress syndrome, use of surfactant, caffeine and blood transfusion. There were also no statistical differences in the diagnosis of bronchopulmonary dysplasia, use of corticosteroids for BPD and survival. However, the diagnosis of periventricular leukomalacia was more prevalent in newborns with NEC G1 20.0% and G2 3.1% (RR 6.00; 95% CI 1.71-2.27;  $p < 0.01$ ). **Conclusion:** NEC is a disease that deserves attention and improvement in the management of care teams, fetuses with changes in blood flow in the umbilical artery and special attention is needed and NB who develop NEC should be closely monitored for the onset of multicystic leukomalacia. (RR 6.0; 95% CI 1.70- 2.27) and possible severe neurological sequelae.

**Keywords:** Hypertension; Pregnancy; Newborn; Premature; Mortality; Necrotizing Enterocolitis



## INTRODUÇÃO

Enterocolite necrosante (ECN) é sem sombra de dúvidas uma das complicações mais temidas nas unidades neonatais ao redor do mundo. Afeta principalmente recém-nascidos prematuros podendo apresentar comprometimento clínico grave a curto e longo prazo (1,2).

Aproximadamente, de 10% dos pacientes nascidos após gestação prematura, cerca de 7% desenvolvem ECN, e desses, um terço ou metade irá necessitar de intervenção cirúrgica (3).

No último relatório da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais de 2016, a prevalência de ECN em unidades neonatais monitorizadas era de 7,3% (4).

Os recém-nascidos que sobrevivem a essa severa complicação neonatal podem evoluir com sequelas significativas, que incluem não apenas complicações gastrointestinais, como a síndrome do intestino curto, mas também um atraso grave no desenvolvimento neurológico (1-3,5).

### Fisiopatologia

Muito ainda se discute sobre as causas da ECN e está bem entendido que a ECN se apresenta inversamente proporcional à idade gestacional. No recém-nascido gravemente prematuro, o início geralmente ocorre na quarta semana após o nascimento. Em neonatos nascidos perto do termo, o início geralmente ocorre na primeira semana após o nascimento. Quanto menor é o peso ao nascer de um recém-nascido, maior é o risco de desenvolver ECN (1-3,5).

Sua etiologia permanece incompletamente compreendida, e vários mecanismos foram pensados para contribuir para o desenvolvimento dessa grave doença. Pode-se entender que a ECN apresenta uma fisiopatologia multifatorial, com fatores de risco comuns que incluem prematuridade, baixo peso ao nascer, corioamnionite materna, uso de ventilação mecânica, imaturidade intestinal, mudanças no tônus microvascular e colonização microbiana (1-3).

Alguns estudos levantam ainda a possibilidade de uma predisposição familiar para a doença. Estudos anteriores demonstraram que as citocinas pró-inflamatórias envolvidas como IL-6 e IL-8 são elevadas no momento do diagnóstico de NEC e podem ser elevadas durante os estágios iniciais da doença (5,6).

Ambas as citocinas aumentam nas primeiras 2 a 4 horas após a infecção e, em seguida, diminuir gradualmente nas próximas 24 horas. Recém-nascidos prematuros não possuem mecanismos de defesa do TGI, como ácido gástrico, enzimas digestivas, produção de muco, peristalse e a presença de IgA em quantidade adequada (68).

Em pacientes saudáveis, a acidez gástrica e enzimas digestivas eliminam a maioria dos antígenos e patógenos ingeridos, enquanto o muco inibe a aderência microbiana. O peristaltismo organizado ativo é necessário para prevenir colonização bacteriana e eliminar reações de antígeno-anticorpo que podem ser prejudiciais ao trato. Finalmente, a imunoglobulina A IgA é necessária para ligar os antígenos luminiais e reduzir o risco de translocação bacteriana (1,2,6).

Todas essas defesas estão subdesenvolvidas em neonatos prematuros, aumentando sua suscetibilidade a lesões gastrointestinais e doenças. Nesse contexto, também se pode descrever que o óxido nítrico desempenha um papel na patogênese da ECN, pois regula o fluxo sanguíneo da mucosa e o tônus vascular, entretanto, níveis elevados podem enfraquecer a barreira intestinal, aumentando a translocação de bactérias, alterando a função mitocondrial, diminuindo o recrutamento de leucócitos para o endotélio intestinal (9).

Ao nascer, os neonatos são rapidamente expostos ao ambiente repleto de novas bactérias, inicialmente, através da flora vaginal materna, depois pela via enteral. Recém-nascidos prematuros experimentam um atraso no início da dieta e muitas vezes leva à colonização inadequada, levando ao aumento da resposta inflamatória, exposição precoce a antibióticos de amplo espectro, o uso, às vezes inevitável, de fórmula, que contribuem para a colonização retardada do intestino e a um risco aumentado de colonização patogênica (1-3).

Estudos comparando o microbiota de neonatos prematuros que desenvolvem NEC em comparação para controlar neonatos descobriram que NEC leva a espécies microbianas intestinais incomuns e a uma redução geral na diversidade da microbiota. Essa redução na diversidade do microbioma pode deixar os neonatos mais suscetíveis à colonização e translocação bacteriana (10,11).

Alguns autores ainda levantam a possibilidade de que há fenômenos que levam à isquemia intestinal, promovem um comprometimento da barreira intestinal já comprometida pela imaturidade do prematuro, levando ao aumento da exposição a agentes infecciosos, juntamente com baixa quantidade de citocinas mediadoras. As

bactérias no lúmen intestinal fermentam carboidratos, produzindo gás hidrogênio, que é responsável pela imagem radiológica da pneumatose intestinal e gás venoso portal (12,13).

A síndrome hipertensiva, em especial a pré-eclâmpsia, está associada a importantes alterações vasculares e comprometimento do fluxo sanguíneo placentário e fetal; há preocupação com os efeitos dessa doença no trato gastrointestinal do concepto, sendo relatado maior risco de ECN nos prematuros cujas mães tiveram pré-eclâmpsia, especialmente se forem pequenos para a idade gestacional (12,13).

O risco aumentado de ECN tem sido atribuído à ocorrência de fluxo anormal na circulação esplênica, caracterizado pelo fluxo diastólico reverso ou ausente nessa circulação que pode ser diagnosticado com avaliação intraútero do fluxo sanguíneo das artérias umbilicais. As alterações do fluxo sanguíneo intestinal também têm sido associadas à maior dificuldade na progressão da dieta em prematuros nascidos de mães com PE (13).

### **Manifestação clínica**

A apresentação clínica da ECN é variável, podendo se apresentar de forma sutil ou extremamente severa. Pode se iniciar de forma inespecífica, manifestando-se como hemodinâmica alterada, alterações da temperatura corporal, letargia, episódios de apneia, bradicardia, hipotensão e alterações da homeostase da glicose manifestações que podem ser confundidos com sepse (1,3,11).

As manifestações gastrointestinais, que incluem distensão abdominal, evacuações com sangue e resíduo gástrico ou vômitos, ao exame físico pode ser notável pela distensão abdominal e sensibilidade. Pacientes com doença mais avançada podem ter uma massa palpável que representa alças intestinais fixas e edema abdominal eritema de parede ou crepitação. Em neonatos do sexo masculino, o escroto pode tornar-se descolorido, o que geralmente denota perfuração intestinal no cenário de um processo vaginal patente que é comum na prematuridade. Anomalias de laboratório são comuns, mas não específicas, incluindo trombocitopenia, hiponatremia, metabólica acidose (incluindo aumento dos níveis de lactato), neutropenia e/ou aumento da contagem de leucócitos (1,11).

Diante da possibilidade de uma ECN, a realização de radiografias abdominais anteroposterior e lateral do abdome é recomendada. Os principais achados são a

pneumatose intestinal, a presença de gás no sistema porta, e são considerados achados patognomônicos diante de um recém-nascido prematuro com disfunção intestinal. Pneumoperitônio é visto em até um terço dos pacientes e é indicativo de perfuração intestinal, sendo um dos indicadores definitivos para intervenção cirúrgica (5).

A Classificação de Bell (Figura 1) ainda é muito utilizada como marcador de gravidade sendo valorizados sinais clínicos e radiológicos que podem incluir sinais sutis de intolerância à alimentação (como distensão/dor abdominal, atraso no esvaziamento gástrico, vômitos), sinais sistêmicos discretos (apneia, bradicardia, letargia, variações térmicas) e colapso sistêmico fulminante (apneia grave e colapso cardiovascular e hemodinâmico) e, por fim, perfuração intestinal (14).

ESTAGIO	SINAIS SISTÊMICOS	SINAIS INTESTINAIS	ACHADOS RADIOGRÁFICOS	TRATAMENTO
<b>IA</b>	Distermia, apneia, bradicardia, letargia	Resíduo gástrico, distensão abdominal, vômito, sangue oculto nas fezes	Normal ou distensão de alças	Jejum e antibiótico por 3 dias
<b>IB</b>	Igual IA	Sangue nas fezes	Igual IA	Igual IA
<b>IIA</b>	Igual IA	RHA diminuídos ou abolidos, pode ter dor a palpação abdominal	Pneumatose	Jejum e antibiótico por 7-10 dias
<b>IIB</b>	Acidose metabólica e plaquetopenia	RHA abolidos, dor a palpação, pode ter celulite de parede e massa em QID	Pode ter ar no sistema porta ou ascite	Jejum e antibiótico por 14 dias
<b>IIIA</b>	Acidose mista, instabilidade hemodinâmica e respiratória	Piora da dor a palpação e distensão, eritema parede abdominal	Ascite	Suporte clínico, paracentese, cirurgia se não houver melhora em 24-48h
<b>IIIB</b>	Igual IIIA	Igual IIIA	Pneumoperitônio	Cirurgia

Figura 1 - Critérios de Bell modificado

É possível se observar em alguns RN a perfuração intestinal espontânea sendo mais comum na primeira semana de vida e podendo ocorrer em RN a termo. Na ausência de qualquer disfunção gastrointestinal ou anormalidades abdominais no exame físico, é possível a entrada de gás na cavidade peritoneal que pode estar

associada a um pneumotórax, ou a um pneumomediastino e ainda por um enfisema intersticial pulmonar (11).

A ultrassonografia e as imagens tridimensionais são limitadas, mas podem beneficiar o diagnóstico, permitindo a identificação de edema de alças e líquido livre na cavidade abdominal (15).

Sendo assim, o objetivo do presente estudo foi determinar a prevalência ECN em um grupo de prematuros extremos abaixo de 33 semanas de idade gestacional e a existência de relação da patologia com a doença hipertensiva gestacional. Como objetivos específicos: identificar a taxa de mortalidade de prematuros abaixo de 33 semanas em uma unidade neonatal terciária; avaliar as morbidades durante o período de internação em prematuros abaixo de 33 semanas; identificar a taxa de sobrevivência e os fatores relacionados ao desenvolvimento da ECN; avaliar a associação da doença hipertensiva gestacional e a ECN; e analisar o custo de internação de RN prematuros que desenvolvem ECN e comparar com RN sem ECN.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

Foi realizado um estudo de coorte no qual foram incluídos todos os prematuros, com idade gestacional (IG) entre 24 e 31 semanas e 6 dias, nascidos vivos na maternidade do Hospital Materno-Infantil de Brasília (HMIB), Distrito Federal, Brasil, e internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) neonatal desse Hospital, no período de 1º de janeiro de 2019 a 31 de dezembro de 2020.

### **Desenho do estudo**

Para o desenvolvimento, foi feito um estudo prospectivo tipo coorte sendo seguidas as recomendações da Rede EQUATOR Network utilizando o protocolo STROBE (16).

### **Amostra**

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado com o auxílio do programa Epi Info, versão 7.2.2.6, com base em uma prevalência de hipertensão na gestação de 10% na Unidade Neonatal do Hospital Materno-Infantil de Brasília, considerando um nível de confiança de 95%, poder de 80% e razão de 1:1 (expostos e não expostos). O tamanho estimado da amostra foi de 126 recém-nascidos na coorte de estudo

### **Variáveis estudadas**

Os dados coletados foram retirados das anotações descritas no prontuário eletrônico obstétrico e neonatal, utilizando ficha estruturada (Anexo A),

Informações obstétricas analisadas: pré-natal ( $\geq 3$  consultas) para partos prematuros); infecção materna (descrição de corioamnionite clínica); uso de esteroide antenatal (ao menos uma dose administrada antes do parto, independentemente do tipo de esteroide); uso do sulfato de magnésio; diagnóstico de síndrome hipertensiva da gestação (incluindo as variações pré-eclâmpsia, eclâmpsia, HELLP síndrome e pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão arterial crônica); diabetes gestacional definida como qualquer grau de intolerância à glicose, com início ou primeiro reconhecimento durante a gestação, independente do uso de insulina; ecografia gestacional com avaliação dos vasos umbilicais e diagnóstico de diástole zero ou reversa (DZ ou DR) com até 72 horas antes e via de parto.

Os dados relacionados ao nascimento foram: idade gestacional definida pela melhor estimativa obstétrica, preferencialmente a data precisa da última menstruação, seguida por ultrassonografia obstétrica precoce (até a 12<sup>a</sup> semana de gestação). Na impossibilidade desses dados, a idade gestacional (IG) foi estimada pelo exame do RN, realizado imediatamente após o nascimento ou em até 12 horas, utilizando-se o método de New Ballard (17). Outros dados analisados foram: gênero; peso ao nascer; classificação peso e idade gestacional para definição de pequeno para idade gestacional (PIG), segundo critérios de Lubchenco et al. (18) e Margotto (19) a partir de 29 semanas; Apgar de 1<sup>o</sup> e 5<sup>o</sup> minutos; necessidade de reanimação em sala de parto definida pelo uso de ventilação com pressão positiva sob máscara e ou entubação em sala de parto.

Quanto à evolução neonatal, foram estudadas: síndrome do desconforto respiratório (SDR) com diagnóstico clínico e radiológico); sepse precoce (<72h de vida com hemocultura positiva); alterações cerebrais diagnosticadas à ultrassonografia de crânio (pior imagem diagnosticada a internação), diagnóstico de displasia broncopulmonar (DBP) definida pela necessidade de oxigênio suplementar às 36 semanas de idade pós-menstrual, diagnóstico de ECN definida pela presença de, pelo menos, um sinal clínico: aspirado gástrico bilioso ou vômitos; distensão abdominal; ou sangue oculto ou evidente nas fezes sem fissura anal associado à presença de, pelo menos, um sinal radiológico: pneumatose intestinal; gás no

sistema hepatobiliar e/ou pneumoperitônio. Foi investigada, também, a taxa de óbito e/ou sobrevivente à alta, além de avaliar o peso, a alta e tempo de internação.

A ultrassonografia de crânio foi realizada em todos os RN que sobreviveram até sete dias. Nos recém-nascidos que tiveram mais que um exame foi considerado o pior achado ecográfico. A leucomalácia cística foi definida pela presença de pequenas cavidades próximas aos ventrículos laterais e a hemorragia periventricular foi classificada conforme os critérios de Papile et al. (20) e considerada grave quando atinge os graus III ou IV. Os exames foram realizados com equipamento GE® por dois neonatologistas especializados em diagnóstico por imagem, responsáveis pela avaliação rotineira dos RN pré-termo menores do que 34 semanas de gestação.

### **Análise estatística**

A análise descritiva dos dados foi realizada por tabelas de frequência e de associação, sendo as variáveis contínuas apresentadas com cálculo de média e desvio-padrão, as variáveis categóricas expressas pelo número e proporção de eventos.

Os resultados foram analisados com o programa SPSS versão 22.0. A normalidade da distribuição foi testada com o teste de Kolmogorov-Smirnov. Utilizou-se média, desvio-padrão e o teste t de Student para comparação das variáveis quantitativas de distribuição simétrica, como peso ao nascer, idade gestacional, peso e idade gestacional, a alta e o tempo de internação. As variáveis categóricas foram analisadas utilizando-se as frequências absoluta e relativa e comparadas pelo teste do Qui-quadrado com correção de Yates. O cálculo de risco relativo (RR) e intervalos de confiança (IC) a 95% foram usados para testar a associação das variáveis categóricas.

### **Considerações éticas**

Durante o período de observação, a unidade neonatal encontrava-se afiliada à Rede Vermont Oxford; este e os dados utilizados fazem parte do banco de dados da rede.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa pela Fundação e Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde, da Secretaria de Saúde do Distrito Federal sob o registro CAAE 58280716.9.0000.5553.

Foi obtida a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), pois o estudo utilizou apenas dados provenientes de prontuário. Não foram realizados exames, coleta de amostras ou entrevistas. Os dados nominais, necessários exclusivamente para o relacionamento probabilístico entre as bases de dados, foram tratados com sigilo absoluto e excluídos permanentemente antes das análises.

## RESULTADOS

No período de 1º de janeiro de 2019 a 31 de dezembro de 2020, nasceram 7770 recém-nascidos no HMIB, sendo 2.345 RN prematuros com idade gestacional inferior a 37 semanas. Desses, 365 preencheram os critérios de inclusão para o estudo, prematuros com idade gestacional variando de 23 semanas a 32 semanas e seis dias; foram excluídos 35 recém-nascidos prematuros por: malformações múltiplas (12 RN); transferidos de outras unidades neonatais (18 RN) ou óbitos até 48 horas de vida (5 RN).

Ao longo dos dois anos de observação da coorte de prematuros extremos atendidos no HMIB, foi observada uma prevalência de 6,4% de ECN.

Para a análise, a coorte de prematuros foi separada em G1 – RN com diagnóstico de ECN e G2 – RN sem diagnóstico de ECN. Na Tabela 1 é possível avaliar os dados gestacionais.

Tabela 1 – Características das gestantes estudadas divididas considerando o diagnóstico de ECN

	G1 n: 21 RN	G2 n: 309 RN	OR IC95%
Diabetes Gestacional %	9,6	15,9	1,7 (0,41 – 7,21)
Doença Hipertensiva Gestacional %	42,9	38,8	1,0 (0,95 – 1,07)
Corrioamnionite %	4,8	12	2,6 (0,35 – 18,8)
Gemelaridade %	23,9	16,2	0,6 (0,24 – 1,67)
Pré-Natal % (ao menos três consultas)	95,2	96,4	1,0 (0,19 – 9,07)
Ecografia Arterias Umbilicais (DZ/DR) %	66,7	39,9	2,7 (1,07 – 7,14)
Corticoide pré-natal %	95,2	80,6	0,2 (0,30-1,61)



Sulfato de Magnésio % 81 60,2 0,3 (0,12 – 1,09)

Teste X<sup>2</sup>; Teste Exato de Fisher

Avaliando os dados gestacionais, não foram observadas associações com o diagnóstico materno de diabetes gestacional e doença hipertensiva gestacional, assim com a corioamnionite G1 12% e G2 14,8% (RR 2,6; 95% IC 0,35-18,84; p <0,48). Não foi observada diferença entre gemelaridade e pré-natal.

O uso de corticoide pré-natal mostrou efeito protetor, mas sem significado estatístico G1 95,2% e G2 80,6% (RR 0,20; 95% IC 0,30 – 1,61; p <0,14). O mesmo foi observado no uso do Sulfato de Magnésio G1 81,0% e G2 60,2% (RR 0,30; 95% IC 0,12-1,09; p <0,06)

Entretanto, na avaliação da gestacional com avaliação dos vasos umbilicais e diagnóstico de diástole zero ou reversa (DZ ou DR), foi encontrado RN com alterações do fluxo umbilicais um risco relativo (RR) de 2,7; 95% IC 1,07 – 7,14; p <0,04).

Na avaliação dos dados neonatais, Tabela 2, não houve diferença estatística entre sexo masculino, parto cesáreo, PIG, reanimação neonatal, diagnóstico de síndrome do desconforto respiratório, uso de surfactante, cafeina e hemotransfusão.

Tabela 2 - Características das recém-nascidos estudados divididos considerando o diagnóstico de ECN

	G1 n: 21 RN	G2 n: 309 RN	OR IC95%
Sexo Masculino %	47,6	50,5	0,89 (0,39 - 2,05)
Peso abaixo de 1.000 g	57,1	41,4	1,81 (0,78 - 4,17)
PIG %	38,1	37,2	0,96 (0,41 - 2,26)
Parto Cesareo %	81,0	65,4	0,46 90,16 - 1,34)
Reanimação %	61,9	64,4	1,10 (0,47 - 2,59)
SDR	52,4	58,3	1,24 (0,54 - 2,80)
Surfactante %	55,3	42,9	1,60 (0,69 - 3,69)
Cafeina %	66,7	67,0	1,01 (0,42-2,43)
Hemotransfusão %	66,7	62,1	1,20 (0,50-2,90)
O2 as 36 semanas %	23,8	22,0	0,90 (0,34 - 2,39)
Corticoide para DBP %	14,3	13,6	0,94 (0,29 - 3,08)

Leucomalacia periventricular %	20,0	3,1	6,00 (1,70 - 2,27)
Sepse Neonatal precoce %	3,6	9,5	1,10 (0,88 - 1,40)

continua

conclusão

	G1 n: 21 RN	G2 n: 309 RN	OR IC95%
Sepse Neonatal tardia	19,0	21,3	1,13 (0,90-3,24)
Retinopatia da Prematuridade %	4,8	1,2	1,2 (0,75-1,82)
Sobrevida	61,9	72,8	1,61 (0,71-4,11)
	G1 n: 21 RN	G2 n: 309 RN	p
Peso de Nascimento (gramas)	1017,1 ± 250,5	1053,9 ± 278,05	0,55
Idade Gestacional ao nascimento	28,6 ± 2,8	28,4 ± 2,4	0,68
Tempo de Internação (dias)	64,7 ± 47,8	44,9 ± 37,1	0,02
Peso a Alta (gramas)	2150,7 ± 526,2	2035,4 ± 545,2	0,03

Teste X<sup>2</sup>; Teste Exato de Fisher; Teste t de Student

Não foram observadas, também, diferenças estatísticas no diagnóstico de displasia broncopulmonar, uso de corticoide para DBP e sobrevida. Entretanto, o diagnóstico de leucomalacia periventricular foi mais prevalente nos RN com ECN G1 20,0% e G2 3,1% (RR 6,00; 95% IC 1,71-2,27; p<0,01)

Peso ao nascer e idade gestacional não mostraram diferença entre os grupos. Observou-se que o tempo de internação foi maior no grupo com ECN 64,7 ± 47,8 e comparação ao RN sem ECN 44,9 ± 37,1 com p 0,02.

Na Tabela 3 encontram-se os dados referentes à classificação de Bell como avaliador de gravidade entre os RN com ECN.

Tabela 3 - Características dos recém-nascidos com diagnóstico de ECN e a Classificação de Bell

	Nascidos no HMIB n: 14 RN	Transferidos n: 7 RN
IA	2 (14,3%)	0,0
IB	2 (14,3%)	0,0
IIA	3 (21,3%)	0,0
IIB	3 (21,3%)	0,0
IIIA	1 (7,1%)	0,0
IIIB	3 (21,3%)	7 (100%)
Total	14 (100%)	9 (100%)

## DISCUSSÃO

A ECN é uma condição comum encontrada em neonatos prematuros, que pode ter efeitos devastadores. Os sinais e sintomas da NEC são variáveis e podem ser confundidos com os da sepse (1,11).

Os achados radiográficos que ajudam na confirmação do diagnóstico incluem achados como distensão abdominal e a presença de pneumatose e gás venoso portal. O tratamento da NEC inclui repouso gastrointestinal, decompressão gástrica, antibióticos intravenosos de amplo espectro e suporte sistêmico. A presença de pneumoperitônio significa perfuração intestinal, que requer intervenção cirúrgica o que eleva em muito a mortalidade neonatal (5).

Foram selecionados para estudo 330 RN e o diagnóstico de ECN foi feito pela equipe assistencial em 21 RN, evidenciando uma prevalência de 6,4%, achado com o compatível com o descrito na literatura (1-5).

A fisiopatologia da NEC ainda é complexa e associada a vários fatores, sendo os mais comuns: baixa idade gestacional ao nascer, baixo peso ao nascer, corioamnionite, ventilação mecânica, além da predisposição genética, imaturidade intestinal, alterações no tônus microvascular e microbiano anormal (1,11).

Na amostra estudada não foram identificados fatores de risco descritos da literatura, como diabetes, corioamnionite e gemelaridade. Apesar de não observar relação com o diagnóstico materno de hipertensão na gestação, o diagnóstico de diástole zero ou reversa na ecografia de artérias umbilicais mostrou-se fator de risco para o desenvolvimento da ECN (12).

O doppler da artéria umbilical mostra-se útil para avaliação da vitalidade fetal acompanhamento das gestações que cursam com restrição do crescimento intrauterino, hipertensão gestacional, diabetes gestacional e trombofilias (21,22).

O fluxo sanguíneo diastólico final, ausente ou revertido, está associado a um risco aumentado de resultados perinatais adversos comparados com aqueles com fluxo normal. Assim, a interrupção da gestação se mostra uma recomendação para gestações de RCIU com doppler alterado (21).

A associação de alterações de fluxo das artérias umbilicais é contraditória na literatura e essa contradição em relação aos resultados perinatais é clinicamente plausível por várias razões. Primeiro, a dificuldade de reprodução das medidas de aferição do fluxo nas arteriais umbilicais; alguns serviços realizarão a aferição em alça livre do cordão umbilical e não no sítio de inserção abdominal (21). Em nosso serviço, as medições são feitas por experientes ultrassonografistas obstétricos que utilizam a alça livre para medição (22,23).

Nesse sentido, vale a pena usar como um sinal de alerta para garantir uma melhor assistência a prematuros e seu risco de evoluir com ECN, uma vez que RN, cujas mães apresentam alterações de fluxo em artérias umbilicais, cursam com um risco de 2,7 vezes maior de desenvolver ECN (RR de 2,7; 95% IC 1,07-7,14;  $p < 0.04$ ).

Aos 21 RN que desenvolveram ECN, 10 RN (47,6%) (10/21) evoluíram com perfuração intestinal e foram submetidos a procedimento cirúrgico; desses, 7 RN (70%) foram transferidos de outras unidades. Isso se deve a características do serviço que é o único com atendimento em cirurgia pediátrica neonatal pela Secretaria de Saúde do Distrito Federal.

A taxa no HMIB de RN prematuros que evoluíram com perfuração foi 14,3% (3/21). Observou-se, assim, que nascer no HMIB foi mecanismo de proteção para risco de perfuração com RR de 0,21 (95% IC 0,07-0,58;  $p < 0.01$ ).

Os recém-nascidos prematuros raramente recebem alimentação progressiva precoce. No grupo estudado, observou-se que os G1 iniciaram dieta com uma média

com  $2,4 \pm 0,97$  dias, e no G2  $2,01 \pm 0,71$  ( $p < 0,03$ ) dias o tempo de início da dieta é descrito na literatura entre 1 e 4 dias após o nascimento. Neste estudo, observou-se que o retardo da dieta aumentou o risco de enterocolite.

Nossa hipótese é que a alimentação progressiva precoce aumenta o número de dias completos de alimentação enteral no primeiro mês após o nascimento.

O aumento da sobrevivência dos RN prematuros, devido aos avanços dos cuidados perinatais, as taxas de morbidade em longo prazo não conseguiram diminuir na mesma velocidade. Na ECN, observa-se que os RN que evoluíram para perfuração intestinal apresentaram uma elevada taxa de mortalidade 66,7% (RR de 5,5; 95% IC 1,33-2,23;  $p < 0,01$ ).

No grupo estudado, a leucomalacia periventricular foi mais encontrada nos RN com ECN G1 20,0 % e G2 3, 1% (RR de 6.0; 95% IC 1,70-2,27,  $p < 0,03$ ).

Uma revisão sistemática publicada em 2020 (24) encontrou achado semelhante, na qual se observou que uma grande proporção de sobreviventes de ECN evoluem com sequelas neurológicas, apresentando maior risco de desenvolver hemorragia intraventricular e leucomalacia periventricular. O grau de atraso do desenvolvimento foi correlacionado com a gravidade do dano intestinal, com um pior estado em bebês com ECN.

Estima-se que o nascimento prematuro ocorra em 11,1% de todos os partos em todo o mundo, dos quais 10% são bebês muito prematuros de 28-31 semanas de idade gestacional) e 5% prematuros extremos (<28 semanas de idade gestacional).

Em 2019, no Distrito Federal, 12% dos nascimentos foram de RN prematuros. No mundo, isso representa quase 15 milhões de bebês anualmente e o número continua aumentando.

Esses números tão expressivos podem ser explicados pela tecnologia reprodutiva aprimorada, que é comumente associada a gestações múltiplas, aumento da idade materna e mudanças na prática clínica, como um aumento de cesarianas antes da idade de termo.

Os cuidados perinatais intensivos e o avanço do uso mais prevalente de esteroides pré-natais, surfactante precoce, técnicas de ventilação avançadas o atendimento multiprofissional reduziram a mortalidade de prematuros ao longo dos últimos 20 anos. A presença de morbidades graves e o aumento de resultados

adversos parecem estar relacionadas à diminuição da idade gestacional, peso ao nascer e alterações estruturais do cérebro (25,26).

Atualmente, um número considerável de bebês nascidos antes das 25 semanas de idade gestacional sobrevive. No entanto, menos da metade dessas crianças sobrevive sem comprometimento do neurodesenvolvimento por volta dos 2 anos de idade corrigida (20% para crianças nascidas com 22-24 semanas de gestação e 34%-48,5% para crianças nascidas com 22-26 semanas de gestação) (27,28).

Neste estudo, os RN do G1 ficaram mais tempo internados, o que sem dúvida causa impacto nos custos hospitalares G1  $64,7 \pm 47,8$  dias e G2  $44,9 \pm 37,1$  dias ( $p < 0,02$ ) sendo essa diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Todos RN transferidos necessitaram de tratamento cirúrgico, apresentando uma alta mortalidade nesse grupo específico e grave de doentes. Em nossa coorte, os casos cirúrgicos tiveram mortalidade maior do que os não cirúrgicos. No entanto, a mortalidade também foi maior nos pacientes com ECN, mas essa diferença não foi estatisticamente significativa, condição essa relatada por outros autores na Suécia (29).

A ECN se apresenta como uma doença multifatorial e alguns fatores encontrados neste estudo levantam um alerta importante para o serviço, com gestantes com alterações do fluxo sanguíneo em artérias umbilicais, RN transferidos com quadro ECN perfurada evoluem com pior prognóstico maior mortalidade. A necessidade de procedimento cirúrgico está associada a um risco aumentado de complicações e levando os RN a condições de intestino curto, o que foi observado em 1,2% dos RN estudados. A cirurgia visa remover segmentos intestinais gangrenados, com o objetivo de reduzir a translocação bacteriana, a sepse e a disfunção multiorgânica (1,14,21,23). Alguns autores sugeriram que a laparotomia precoce poderia melhorar os resultados, mas a indicação em nosso serviço é a perfuração intestinal.

Na Tabela 3 estão descritos os achados clínicos dos RN com ECN pela classificação de Bell divididos pela procedência, a internação servindo para avaliar a gravidade dos RN estudados.

Na associação da ECN com sepse neonatal precoce e tardia, não foi observada diferença estatística entre os grupos, tendo sido o agente bacteriano mais frequentemente identificado nesse grupo a *Klebsiella species* [*K. oxytoca*; *K.*

pneumoniae and others] including Carbapenem-resistant Klebsiella e Cephalosporin-resistant Klebsiella.(tabela 5)

A ECN, descrita por alguns autores como um estado inflamatório sistêmico (23) e a inflamação desempenha um papel essencial na fisiopatologia de várias complicações associadas à prematuridade, como displasia broncopulmonar, retinopatia da prematuridade e leucomalácia periventricular cística.

Nesse sentido, observou-se associação da ECN com a leucomalácia periventricular, porém, não com a retinopatia da prematuridade, G1 1,3% e G2 4,8% (RR de 1,2; 95% IC 0,75-1,82, p 0,28).

A principal limitação deste estudo é a diferença entre os grupos e o quantitativo de RN com ECN. A falta de alguns dados não disponíveis no banco de dados original com a estratificação dos tipos de hipertensão gestacional, dados sobre complicações ECN, relacionadas ao intestino (ou seja, necrose intestinal pós-ECN, síndrome do intestino curto) também não foram coletados e, portanto, não puderam ser estudados. Finalmente, dados nutricionais importantes (ou seja, proporções das diferentes refeições) também não estavam disponíveis.

Entretanto, a coleta de dados prospectiva permitiu estudar a relação entre a ECN e outras complicações comuns do prematuro, para as quais a ECN parece ser um fator de risco.

Alguns autores sugeriram que o tempo significativamente prolongado para alimentação enteral completa pode explicar as alterações inflamatórias intestinais (30,31. Na presença contínua de intestino necrótico, este pode influenciar o cérebro do recém-nascido por meio do eixo intestino-cérebro. Reforçando que RN tratados cirurgicamente podem ter uma maior incidência de disfunção do neurodesenvolvimento em comparação com os neonatos que são tratados apenas medicamente.(32,33).

## **CONCLUSÕES**

Conclui-se com essa coorte que ECN é uma doença que merece atenção e melhora do manejo das equipes assistenciais; excluindo RN transferidos por enterocolite, a prevalência dessa doença em prematuros no HMIB foi de 4,3%.

Não se observou relação entre patologias maternas com fator de risco para ECN, exceto alterações do fluxo sanguíneo em artéria umbilicais, sendo necessária atenção especial à introdução da dieta nesses RN.

Este estudo mostra que uma grande proporção de sobreviventes da ECN evolui com leucomalacia multicística do que bebês com prematuridade isoladamente (RR de 6,0; 95% IC 1,70-2,27). Assim, se faz importante o seguimento de desenvolvimento neuromotor. Com cegueira, perda de audição e comprometimento cognitivo, o grau de NDI parece se correlacionar com a gravidade do dano intestinal, conforme mostrado pelo pior estado dos bebês com ECN que evoluem com perfuração intestinal.

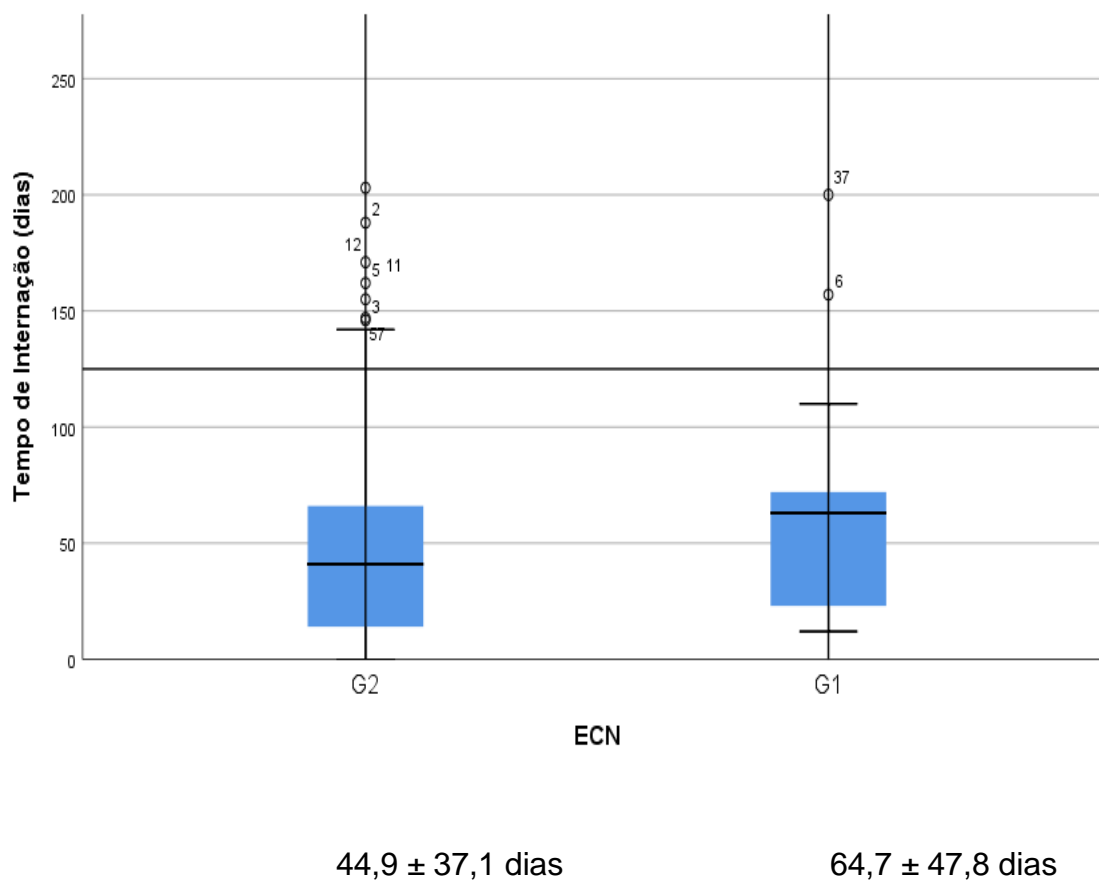
A conscientização da equipe assistencial sobre os resultados de longo prazo nessas crianças é importante para garantir a detecção precoce e o acompanhamento desses recém-nascidos.

Tabela 5. Agentes bacterianos identificados na Sepse Tardia

	G1 n: 21 RN	G2 n: 309 RN
Acinetobacter species	9,5	2,3
Klebsiella species [K. oxytoca; K. pneumoniae and others]	4,8	2,9
Proteus species [P. mirabilis; P. vulgaris and others]	0,0	0,3
Pseudomonas species [P. aeruginosa and others]	0,0	0,3
Serratia species [S. liquefaciens; S. marcescens and others]	0,0	2,3
Staphylococcus coagulase positive [aureus]	4,8	0,6
Enterobacter species [E. aerogenes; E. cloacae; and others]	0,0	2,3
Enterococcus species [E. faecalis (also known as Streptococcus faecalis)]	0,0	2,9
Escherichia coli including Carbapenem-resistant Escherichia coli	0,0	1,6



Figura 2. Boxplot relação tempo de internação entre os grupos estudados



## REFERÊNCIAS

1. Neu J. Necrotizing enterocolitis. *World Rev Nutr Diet* 2014; 110: 253–263.
2. Kordasz, Marcin et al. “Risk factors for mortality in preterm infants with necrotizing enterocolitis: a retrospective multicenter analysis.” *European journal of pediatrics*, 10.1007/s00431-021-04266-x. 12 Oct. 2021, doi:10.1007/s00431-021-04266-x
3. Battersby C, Santhalingam T, Costeloe K, Modi N Incidence of neonatal necrotising enterocolitis in high-income countries: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal* 2020;103:F182–F189.
4. Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais - RBPN [homepage on the Internet]. Mortalidade em recém-nascidos de muito baixo peso nos 20 centros da RBPN: 2011-2019 [cited 2021 Mar 31]. Available from: <http://www.redeneonatal.com.br>

5. Irtan S et al. "Feasibility of open abdomen surgery treatment for near fatal necrotizing enterocolitis in preterm infants." *Journal of pediatric surgery* 2021;21:661-668.
6. Meister AL, Doheny KK, Travagli RA. Necrotizing enterocolitis: It's not all in the gut. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2020;2:85-95.
7. Hackam D, Caplan M. Necrotizing enterocolitis: Pathophysiology from a historical context. *Semin Pediatr Surg*. 2018;1:11-18.
8. Yu R, Jiang S, Tao Y, Li P, Yin J, Zhou Q. Inhibition of HMGB1 improves necrotizing enterocolitis by inhibiting NLRP3 via TLR4 and NF- $\kappa$ B signaling pathways. *J Cell Physiol*. 2019;234:13431-13438.
9. Grishin A, Bowling J, Bell B, Wang J, Ford HR. Roles of nitric oxide and intestinal microbiota in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*. 2016;51:13-17.
10. Drucker NA, Jensen AR, Te Winkel JP, Ferkowicz MJ, Markel TA. Loss of endothelial nitric oxide synthase exacerbates intestinal and lung injury in experimental necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*. 2018;53:1208-1214.
11. Neu J. Necrotizing Enterocolitis: A Multi-omic Approach and the Role of the Microbiome. *Dig Dis Sci*. 2020;65:789-796.
12. Perger L, Mukhopadhyay D, Komidar L, Wiggins-Dohlvik K, Uddin MN, Beeram M. Maternal pre-eclampsia as a risk factor for necrotizing enterocolitis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(13):2098-2103.
13. Marins LR, Anizelli LB, Romanowski MD, Sarquis AL. How does preeclampsia affect neonates? Highlights in the disease's immunity. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32:1205-1212.
14. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg*. 1978;187:1-7.
15. Hashem RH, Mansi YA, Almasah NS, Abdelghaffar S. Doppler ultrasound assessment of the splanchnic circulation in preterms with neonatal sepsis at risk for necrotizing enterocolitis. *J Ultrasound*. 2017;20:59-67.

16. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP, *et al.* The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* 2008; 61:344–349.
17. 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;3:417-423.
18. Lubchenco L, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics* 1963;32:793–800.
19. Margotto PR. Curvas de crescimento intra-uterino: estudo de 4413 recém-nascidos únicos de gestações normais. *J Pediatr* 1995;71:11–21.
20. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978; 92: 529–534.
21. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, *et al.* Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208:e1-290.e296.
22. Geary E. Risk of necrotizing enterocolitis and feeding interventions for preterm infants with abnormal umbilical artery Doppler. *Neonatal Netw.* 2013;32:5-15.
23. Samuels N, van de Graaf RA, de Jonge RCJ, Reiss IKM, Vermeulen MJ. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies. *BMC Pediatr.* 2017;17:105.
24. Matei A, Montalva L, Goodbaum A, Lauriti G, Zani A. Neurodevelopmental impairment in necrotising enterocolitis survivors: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2020;105:432-439.
25. Barfield WD. Public Health Implications of Very Preterm Birth. *Clin Perinatol.* 2018;45:565-577.
26. Rysavy MA, Horbar JD, Bell EF, *et al.* Assessment of an Updated Neonatal Research Network Extremely Preterm Birth Outcome Model in the Vermont Oxford Network. *JAMA Pediatr.* 2020;174:e196294.

27. Humberg A, Fortmann I, Siller B, et al. Preterm birth and sustained inflammation: consequences for the neonate. *Semin Immunopathol.* 2020;42:451-468.
28. Litt J. EPICE cohort: 2-year neurodevelopmental outcomes after very preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2020;105:344-345.
29. Ahle M, Drott P, Elfvin A, Andersson RE. Maternal, fetal and perinatal factors associated with necrotizing enterocolitis in Sweden. A national case-control study. *PLoS One.* 2018;13:e0194352.
30. Murgas Torrazza R, Li N, Young C, et al. Pilot study using proteomics to identify predictive biomarkers of necrotizing enterocolitis from buccal swabs in very low birth weight infants. *Neonatology.* 2013;104: 234-242.
31. Rusconi B, Good M, Warner BB. The Microbiome and Biomarkers for Necrotizing Enterocolitis: Are We Any Closer to Prediction? *J Pediatr.* 2017;189:40-47.
32. Shin SH, Kim EK, Kim SH, Kim HY, Kim HS. Head Growth and Neurodevelopment of Preterm Infants with Surgical Necrotizing Enterocolitis and Spontaneous Intestinal Perforation. *Children (Basel).* 2021;8:833-838.
33. Neu J. Necrotizing Enterocolitis: The Future. *Neonatology.* 2020;117:240-244.

## APÊNDICE B – ARTIGO 2

Hypertension induced by pregnancy and neonatal outcome: Results from a retrospective cohort study in preterm under 34 weeks<sup>2</sup>

PLOS ONE

## RESEARCH ARTICLE

## Hypertension induced by pregnancy and neonatal outcome: Results from a retrospective cohort study in preterm under 34 weeks

Marta David Rocha de Moura<sup>1\*</sup>, Paulo Roberto Margotto<sup>1</sup>, Karina Nascimento Costa<sup>2</sup>, Maria Rita Carvalho Garbi Novaes<sup>3</sup>**1** Neonatal Intensive Care Unit, Brasília Mother and Child Hospital, Asa Sul, Brasília, Brazil, **2** Department of Child and Adolescent Medicine, University of Brasília, UnB, Brasília, Brazil, **3** Higher School of Health Sciences, SMHN Conjunto A B 01 FEPECS—Asa Norte, Brasília, Brazil\* [marta.rocha@escs.edu.br](mailto:marta.rocha@escs.edu.br)

## OPEN ACCESS

**Citation:** Rocha de Moura MD, Margotto PR, Nascimento Costa K, Carvalho Garbi Novaes MR (2021) Hypertension induced by pregnancy and neonatal outcome: Results from a retrospective cohort study in preterm under 34 weeks. *PLoS ONE* 16(8): e0255783. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255783>

**Editor:** Antonio Simone Iaganà, University of Insubria, ITALY

**Received:** October 13, 2020

**Accepted:** July 25, 2021

**Published:** August 18, 2021

**Peer Review History:** PLOS recognizes the benefits of transparency in the peer review process; therefore, we enable the publication of all of the content of peer review and author responses alongside final, published articles. The editorial history of this article is available here: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255783>

**Copyright:** © 2021 Moura et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement:** All the data are available for inquiry or analysis. In <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.15078798.v1>.

## Abstract

## Objective

The present study seeks to assess the impact of gestational hypertensive disorders on premature newborns below 34 weeks and to establish the main morbidities and mortality in the neonatal period and at 18 months.

## Materials and methods

A retrospective observational study was carried out with 695 premature newborns of gestational age (GA) between 24 and 33 weeks and 6 days, born alive in the Neonatal ICU of Brasília's Mother and Child Hospital (HMB), in the period from January 1, 2014, to July 31, 2019. In total, 308 infants were born to hypertensive mothers (G1) and 387 to normotensive mothers (G2). Twin pregnancies and diabetic patients with severe malformations were excluded. Outcomes during hospitalization and outcomes of interest were evaluated: respiratory distress syndrome (RDS), brain ultrasonography, diagnosis of bronchopulmonary dysplasia (BPD), diagnosis of necrotizing enterocolitis, retinopathy of prematurity, breast-feeding rate at discharge, survival at discharge and at 18 months of chronological age and relationship between weight and gestational age.

## Results

Newborns with hypertensive mothers had significantly lower measurements of birth weight and head circumference. The G1 group had a higher risk small for gestational age (OR 2.4; CI 95% 1.6–3.6;  $p < 0.00$ ), as well as a greater risk of being born with a weight less than 850 g (OR 2.4; 95% CI 1.2–3.5;  $p < 0.00$ ). Newborns of mothers with hypertension presented more necrotizing enterocolitis (OR 2.0; CI 95% 1.1–3.7); however, resuscitation in the delivery room and the need to use surfactant did not differ between groups, nor did the length of stay on mechanical ventilation, or dependence on oxygen at 36 weeks of gestational age.

<sup>2</sup> Artigo publicado na Revista Plos One.

**Funding:** The authors received no specific funding for this work.

**Competing interests:** The authors have declared that no competing interests exist.

Survival was better in newborns of normotensive mothers, and this was a protective factor against death (OR 0.7; 95% CI 0.5–0.9;  $p < 0.01$ ). In the follow-up clinic, survival at 18 months of chronological age was similar between groups, with rates of 95.3% and 92.1% among hypertensive and normotensive mothers, respectively. Exclusive breastfeeding at discharge was 73.4% in the group of hypertensive women and 77.3% in the group of normotensive mothers. There were no significant differences between groups.

## Conclusion

Among the analyzed outcomes, arterial hypertension during pregnancy can increase the risk of low weight, small babies for gestational age (SGA), deaths in the neonatal period and enterocolitis, with no differences in weight and survival at 18 months of chronological age. Arterial hypertension presents a high risk of prematurity in the neonatal period, with no difference at 18 months of age.

## Introduction

Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP) present a serious complication that affects approximately 2.5 to 3.0 percent of women, increasing the risk of maternal and neonatal complications [1, 2]. Worldwide, hypertensive disorders remain the leading cause of maternal mortality related to pregnancy [1].

Hypertensive disorders of pregnancy appear as a hypertensive condition that develops at any time after 20 weeks of pregnancy, accompanied or not by proteinuria. Among the manifestations of these syndromes is eclampsia, which presents with a convulsive component, and HELPP syndrome, which manifests with the presence of hemolysis, elevated liver enzymes and thrombocytopenia; HELLP is a severe form of preeclampsia and not a separate disorder [3, 4].

Hypertensive Disorders of Pregnancy cannot be prevented; therefore, the identification of maternal risk factors becomes an important obstetric mission [1]. The risk factors associated with the development of gestational hypertension, previous history of pre-eclampsia, primiparity, obesity, family history of pre-eclampsia, number of previous pregnancies (if any) and chronic medical conditions, such as hypertension and diabetes, maternal age greater than or equal to 40 years, obesity, diabetes mellitus, chronic kidney disease, systemic lupus erythematosus, presence of antiphospholipid, multiple pregnancies and high altitude. In addition, it is important to highlight the action of transplant of live kidneys, which can increase the risk of developing preeclampsia in the recipients by up to six-fold more than in non-transplanted women [1–6].

The decision to induce labor must balance maternal and neonatal risks; thus, the basic objective of obstetrics is to carefully prolong pregnancy to improve the perinatal outcome without compromising maternal safety [7, 8]. Some authors suggest that expectant control of pregnancy is associated with an increase in maternal complications in a pregnancy of 32 weeks or more [7–9].

The neonatal complications described here range from prematurity to fetal growth restriction. The latter is the most frequent neonatal complication in newborns (NB) with hypertensive mothers [10, 12–14]. Perinatal mortality rates in growth-restricted neonates are 6 to 10 times that of those with normal growth [2, 5]. Doppler ultrasonography in fetuses of hypertensive mothers is a way of assessing the severity of intrauterine growth restriction and intrauterine monitoring allows the disease progression to be observed non-invasively [11].

Other morbidities described in newborns of mothers with hypertensive conditions are bronchopulmonary dysplasia (BPD), retinopathy of prematurity (ROP), sepsis and longer time on mechanical ventilation. Hematological changes such as thrombocytopenia and leukopenia are also frequently described in the literature [10].

Exposure to HDP may be associated with an increased risk of autism spectrum disorder (ASD) and attention deficit/hyperactivity disorder [12, 13]. These findings highlight the need for greater pediatric surveillance of newborns exposed to HDP to allow early interventions that can improve neurological development outcomes.

The aim of this study is to assess the impact of gestational hypertensive disorders on premature newborns below 34 weeks and to identify the mortality rate and morbidities at discharge and at 18 months of corrected gestational age.

## Material and methods

### Study design, setting and population

This retrospective cohort study included preterm infants, with gestational age (GA) between 24 and 33 weeks and 6 days, born alive in a maternity center in Brasília, Federal District, Brazil, at the Mother and Child Hospital (Hospital Materno Infantil de Brasília, HMIB), and admitted to the Neonatal Intensive Care Unit of this Hospital, from January 1, 2014, to July 31, 2019.

HMIB is a Teaching and Referral Hospital in Federal District. The hospital was opened in 1964 and it is a referral center since 1988 for neonates, women, and surgical children as tertiary hospital. Having a medical residency program in the areas of pediatrics, neonatology, pediatric intensive care, obstetrics, fetal medicine and pediatric surgery.

A total of 18768 deliveries in the institution during the specified period. Preterm born in the period was 1765 newborns (Fig 1).

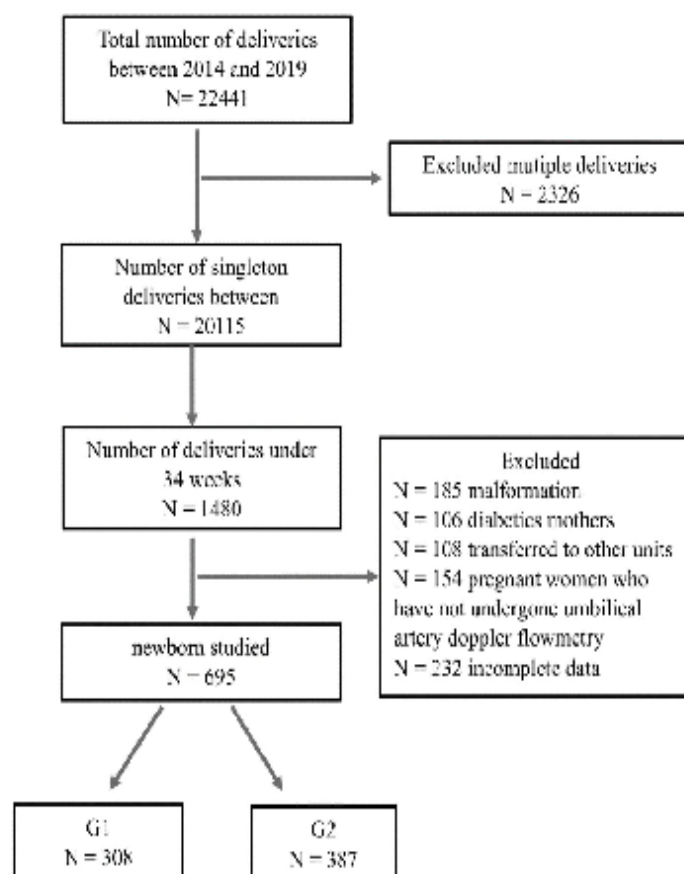
Exclusion criteria were premature infants transferred directly from the delivery room to another service, as well as deaths found in the delivery room, twins, newborns from other services and patients with severe malformations, diabetic mothers and NB that have not undergone umbilical artery doppler flowmetry. All patients included in the study were followed up during hospitalization and evaluated for the outcomes of interest at 28 days of life or at discharge/death/transfer and at 18 months of corrected gestational age.

### Sample size calculations and statistical analysis

In The study design followed the STROBE checklist recommendations of the Equator Network [15]. Sample size calculations and statistical analysis. Sample size calculations were done in Epi Info TM version 7.2.2.6 (Centers for Disease Control and Prevention (CDC); USA) at 80% power and 95% confidence interval. Based on a 10% prevalence of hypertension during pregnancy, considering a 99.9% confidence level, 90% power and a 1:1 ratio (exposed and unexposed). The estimated sample size was 432 newborns, including 216 newborns with hypertensive mothers and 216 newborns with normotensive mothers. During the study period, it was possible to select 695 NBs for the study, divided into two groups, G1—hypertensive pregnant women, with 308 newborns, and G2—normotensive pregnant women with 387 newborns.

### Operational definitions

In this study, hypertensive disorders of pregnancy were classified as preeclampsia, gestational hypertension, chronic hypertension and preeclampsia superimposed on chronic hypertension.



**Fig 1.** Schematic diagram showing the number of participants medical birth registry, 2014–2019.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255783.g001>

Hypertension in pregnancy was defined as systolic blood pressure (BP)  $\geq 140$  mmHg and/or a diastolic BP  $\geq 90$  mmHg. Preeclampsia was defined as characterized by a BP of 140/90 mm Hg or greater after 20 weeks' gestation in a woman with previously normal BP and who have proteinuria. Eclampsia was defined as seizures that cannot be attributable to other causes, in a woman with preeclampsia and chronic hypertension is that which is present before pregnancy or diagnosed before 20 weeks of pregnancy [3].

Assess the fetal outcomes of hypertensive disorders of pregnancy, data was obtained from the medical records of the study subjects included the following gestational data, obtained from obstetric notes and confirmed in the postpartum period: prenatal care ( $> 2$  consultations for premature births); maternal age; maternal infection (clinical chorioamnionitis or peripartum urinary tract infection); antenatal steroid use ( $> one$  dose administered before delivery, regardless of the type of steroid); use of magnesium sulfate, diagnosis of hypertensive disease of pregnancy (including variations of pre-eclampsia, eclampsia, HELLP syndrome and pre-eclampsia overlapping with chronic arterial hypertension); and absent end-diastolic velocity waveform in gestational ultrasound up to 72 hours before and during delivery.



The data related to birth were gestational age defined by the best obstetric estimate, preferably the precise date of the last menstruation, followed by early obstetric ultrasound (up to the 18th week of pregnancy). In the absence of such data, gestational age (GA) was estimated by examining the newborn, performed immediately after birth or within 12 hours, using the method of New Ballard [15]. Other data analyzed were gender; birth weight; weight and gestational age classification to define small for gestational age (SGA), according to the criteria of Lubchenco et al. [16] and Margotto [17], from 29 weeks; Apgar of the 1st and 5th minutes; need for resuscitation in the delivery room defined using positive pressure ventilation under a mask; and the use of surfactant in the delivery room.

Regarding neonatal, the variables analyzed were: respiratory distress syndrome (RDS) with clinical and radiological diagnosis; ventilatory assistance time (continuous positive airway pressure—nasal CPAP and/or mechanical ventilation); early (<72 h life) or late (>72 h) sepsis; brain alterations diagnosed by brain ultrasonography; diagnosis of bronchopulmonary dysplasia (BPD) defined by the need for supplemental oxygen at 36 weeks of postmenstrual age; death or hospital discharge. Diagnosis of necrotizing enterocolitis was defined by the presence of at least one clinical sign: bilious gastric aspirate or vomiting; abdominal distension; either occult or evident blood in the stool without anal fissure and the presence of at least one radiological sign included intestinal pneumatosis, gas in the hepatobiliary system and/or pneumoperitoneum.

Brain ultrasonography was performed on all newborns who survived up to 7 days. In newborns who had more than one examination, the worst ultrasound finding was considered. Cystic leukomalacia was defined by the presence of small cavities close to the lateral ventricles, and peri-intraventricular hemorrhage was classified according to the criteria of Papile et al. [18] and considered severe when it reached grade III or IV. The examinations were performed with GE® equipment by two neonatologists who specialized in diagnostic imaging, responsible for the routine assessment of preterm infants younger than 34 weeks of gestation.

Data analysis after completeness was checked, data were coded and entered Microsoft Excel and exported to statistical software SPSS version 22 for analysis. We used descriptive statistics to describe parameters collected from the files. Bivariate and multiple logistic regression were done to determine factors associated with unfavorable perinatal outcome. Variables which did not show statistical significance in the bivariate analysis were excluded from the multivariate analysis. P-value less than 0.05 and 95% confidence interval not including 1 were considered statically significant.

### Ethical consideration

Ethical approval was by the Research Ethics Committee by the Foundation and Teaching and Research in Health Sciences—FEPECS, of the Health Department of the Federal District under registration CAAE 58280716.9.0000.5553, approval number 2,137,741. Regarding informed consent, the ethics committee waived the requirement for informed consent; however, confidentiality was maintained.

### Results

In the period from January 1, 2014, to July 31, 2019, 22,441 babies with gestational age of less than 37 weeks were born in the Federal District, with 1480 newborns admitted to the Neonatal ICU of the HMIB during this period. Of these, 695 met the inclusion criteria for the study. A total of 785 newborns (NB) were excluded for the following reasons: multiple malformations (85); gestational diabetes (206); transferred (108) and pregnant women with inconclusive data (154) and incomplete data (232). Of the 695 newborns included in the study, 308 were born to hypertensive mothers (G1), and 387 were born to normotensive mothers (G2).

In G1 diagnosis of hypertensive disease of pregnancy was 49.0% (151/308 pregnant women), pre-eclampsia 16.6% (51/308 pregnant women), eclampsia 15.6% (48/308 pregnant women), HELLP syndrome 7.1% (22/308 pregnant women) and pre-eclampsia overlapping with chronic arterial hypertension 10.1% (31/308 pregnant women) and chronic hypertension in 1.6% (5/308 pregnant women).

Table 1 describes the clinical characteristics presented by the women studied in G1 and G2. There was no difference between groups regarding gestational age and the use of antenatal corticosteroids. The use of magnesium sulfate was frequent in G1, and cesarean delivery was more common in this group.

Table 2 shows the morbidity of the newborns studied. The anthropometric measurements of birth weight and head circumference were significantly lower in G1 and had a higher risk of SGA NB (OR 2.4; CI 95% 1.6–3.6;  $p < 0.00$ ), as well as a greater risk of being born with a weight less than 1000 g (OR 3.9; 95% CI 2.8–5.4;  $p < 0.00$ ). Newborns in group G1 had more necrotizing enterocolitis (OR 2.0; CI 95% 1.1–3.7;  $p < 0.03$ ), but resuscitation in the delivery room and the need to use surfactant and oxygen dependence at 36 weeks of gestational age did not differ between groups. However, the G1 stay more time on mechanical ventilation (Table 2).

The changes in brain ultrasound until the first week of life, as well as the worst ultrasound image described before discharge or death, did not differ between groups (Table 3).

Being born in group G2 was a protective factor against death during the hospitalization period (OR 0.7; 95% CI 0.5–0.9;  $p < 0.01$ ), however, no difference was observed at 18 months of chronological age, with rates of 95.3% in G1 and 92.1% in G2. Exclusive breastfeeding at discharge was 73.6% in the group of hypertensive women and 77.7% in the group of normotensive mothers. There were no significant differences between groups (Table 3).

## Discussion

In a classic study, Villar et al. [19] compared the perinatal results in the following subgroups: pre-eclampsia and SGA, gestational hypertension and SGA, and SGA not explained as a reference group. Women with pre-eclampsia and SGA had a higher risk of their newborns staying in the neonatal ICU and experiencing neonatal death after adjusting the study for the location and socioeconomic status, but this difference disappeared after adjusting for birth weight and gestational age. This suggests that the excess risk associated with pre-eclampsia and SGA can be explained by these variables [19].

**Table 1.** Characteristics of the studied pregnant women divided considering the presence or not of Hypertensive disorders of pregnancy.

	G1	G2	p	OR (95% CI)
	n: 308 NB	n: 387 NB		
Maternal Age (years)	28.2 ± 6.8	26.1 ± 6.9	0.00	-
Number of prenatal consultations	5.3 ± 2.4	5 ± 2.4	0.63	-
Gestational Age	28.9 ± 2.9	29.8 ± 2.2	0.00	-
Cesarean delivery%	68.5	34.4	0.00	0.2 (0.2 to 0.3)
Urinary infection %	12.0	23.0	0.00	0.4 (0.3 to 0.7)
Chorioamnionitis%	13.0	25.3	0.00	0.4 (0.3 to 0.6)
Prenatal corticosteroids%	77.3	73.1	0.21	1.2 (0.8 to 1.8)
Magnesium Sulfate%	59.7	36.4	0.00	2.6 (1.9 to 3.5)

Data: mean ± SD, p-Value < 0.05 via Student's t-test; Data: n (percent),  
p-Value < 0.05 via  $\chi^2$  test

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255783.t001>

Table 2. Neonates' morbidity considering the presence or not of Hypertensive disorders of pregnancy.

	G1	G2	p	OR
	n: 308 NB	n: 387 NB		(95% CI)
Birth weight (grams)	1054.2 ± 377.3	1321.8 ± 352.5	0.00	-
Head circumference (cm)	27.8 ± 4.2	28.8 ± 3.2	0.00	-
Mechanical ventilation (days)	7.3 ± 15.6	5.2 ± 13.0	0.05	-
Appar 1 min	5.9 ± 2.1	6.3 ± 2.1	0.02	-
Appar 5 min	7.8 ± 1.6	7.8 ± 1.5	0.97	-
Hospitalization time in days	37.8 ± 32.3	36.7 ± 39.5	0.76	-
Weight at hospital discharge	1919.5 ± 226.9	1.811.9 ± 346.1	0.00	-
NB <850 g %	23.7	11.4	0.00	2.4 (1.4 to 3.5)
SGA rating%	23.7	10.1	0.00	2.4 (1.6 to 3.6)
Male %	50.3	48.8	0.70	1.0 (0.8 to 1.4)
Neonatal resuscitation %	66.6	61.5	0.17	1.2 (0.9 to 1.7)
Use of surfactant%	47.7	41.6	0.10	1.3 (0.9 to 1.7)
Early sepsis%	34.1	39.3	0.17	0.8 (0.6 to 1.1)
Later sepsis%	37.7	31.0	0.07	1.3 (1.0 to 1.8)
Use of O2 at 36 weeks%	23.0	24.4	0.81	0.9 (0.6 to 1.5)
Necrotizing Enterocolitis%	8.4	4.4	0.03	2.0 (1.1 to 3.7)
Retinopathy of prematurity%	13.6	15.0	0.63	0.8 (0.5 to 1.4)
Leukomalacia (%)	6.3	2.1	0.03	3.1 (1.1 to 8.8)

HIV: Intraventricular Hemorrhage, Data: n (percent), p-Value < 0,05 via  $\chi^2$  test

Data: mean ± SD, p-Value < 0,05 via Student's t-test, NB—New Born; SGA—Small for gestational age.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255783.t002>

It was observed that most women attended prenatal care; however, normotensive mothers had fewer consultations ( $5.3 \pm 2.4$  and  $5.0 \pm 2.4$ ,  $p = 0.63$ ). Adequate monitoring of the pregnant woman is extremely important in preventing both maternal and fetal morbidity and mortality. Webster et al. [20], in a systematic review with meta-analysis, suggest that antihypertensive treatment reduces the risk of severe hypertension in pregnant women with chronic hypertension and, consequently, fewer maternal and neonatal complications. However, the lack of randomized controlled trials does not clarify which is the best therapeutic option [20].

Hypertensive pregnant women were older, with a mean age of  $28.2 \pm 6.8$  compared to normotensive women,  $26.1 \pm 6.9$  ( $p = 0.00$ ). The prevalence of gestational hypertensive disease increases proportionally with the increase in maternal age and occurs more commonly in women over 34 years old; the data collected by this study demonstrate the same trend [21, 22].

Table 3. Survival at discharge and at 18 months in neonates considering the presence or not of hypertensive disorders of pregnancy.

	G1	G2	p	OR (IC 95%)	
	n: 308 RN	n: 387 RN			
Survival at discharge (%)	69.8	77.3	0.03	0.7	(0.5 to 0.9)
Exclusive breastfeeding at discharge (%)	73.4	77.7	0.25	0.8	(0.5 to 1.1)
Survival at 18 months (%)	95.3	92.1	0.15	1.7	(0.9 to 3.7)
Breastfeeding at 18 months (%)	66.7	70.9	0.28	0.8	(0.6 to 1.1)
Weight at 18 months (kg)	8.868 ± 0.720	8.830 ± 0.670	0.72		

Data: mean ± SD, p-Value < 0,05 via Student's t-test / Data: n (percent), p-Value < 0,05 via  $\chi^2$  test

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255783.t003>

The use of antenatal corticosteroids above 70% in both groups reflects obstetric care; the benefits of this therapy are described in the literature in aspects such as decreased risk of neonatal death, the occurrence of respiratory distress syndrome and intraventricular hemorrhage [21, 22].

Magnesium sulfate has been well evaluated as an effective intervention in the treatment of women with preeclampsia, the drug of choice for the peripartum care of women with preeclampsia and eclampsia [23–25]. It was observed that in the studied group, 59.7% of hypertensive pregnant women used magnesium sulfate, but only 36.4% of normotensive pregnant women. The data presented show that obstetric team needs to be made aware of the need to use magnesium sulfate in all pregnant women at risk of premature birth [23–25].

Cesarean delivery was the most used mode of delivery in hypertensive pregnant women 68.5% of cases (OR 0.2; 95% CI 0.2–0.3). However, the American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) recommends vaginal delivery for this group of pregnant women [26]. It is suggested that vaginal delivery is safer than operative delivery in women with pre-eclampsia and should be attempted. The isolated diagnosis of pre-eclampsia should not be seen as an immediate indication for cesarean delivery; however, hypertensive pregnancy disease may be accompanied by other problems such as fetal distress and anomalous presentations, which constitute an indication for cesarean section [26].

Chorioamnionitis were more frequent in G2, presenting 25.3%, and 13.0% in G1 ( $p < 0.00$ ). We can consider that sudden infectious conditions led to premature birth in newborns (NB) in the control group of this study. Although the causes of approximately half the cases of prematurity are of unknown etiology, infectious conditions are classically described as risk factors for prematurity [27].

The urinary infection was also more frequent in G2 23.0% and only in 12.0% G1. Gagliardi *et al.* [28] define the etiological background of very/extremely preterm birth can be divided into two main categories: intrauterine infection/inflammation and placental vascular dysfunction. The first category is associated with chorioamnionitis (CA), preterm labor, premature rupture of membranes (PROM), placental abruption, and cervical insufficiency, whereas the second category is associated with gestational hypertensive disorders and condition known as fetal indication/fetal growth restriction [28].

Studies have pointed to the high risk of adverse outcomes in pregnant women who have overlapping pathologies [3–5]. It was not possible in this study to consider the subtypes diagnosed in the different groups under a more detailed analysis, as the choice was made not to stratify the samples for an individualized analysis of the cases.

However, it was observed that the newborns born to hypertensive mothers had lower birth weight ( $1054.2 \pm 377.3$  grams) compared to controls ( $1321.8 \pm 352.5$  grams  $p = 0.00$ ). The same occurred with head circumference ( $27.8 \pm 4.2$  cm in G1 and  $28.8 \pm 3.2$  in G2,  $p < 0.00$ ). In addition, infants born to hypertensive mothers had a higher frequency of intrauterine growth restriction, with 23.7% being classified as small for gestational age (SGA), compared to the control group, at 10.1% (OR 2.4; 95% CI 1.6–3.6). These findings are in accordance with studies that found the same association between maternal arterial hypertension and NB with growth restriction [5, 12, 28].

The weight at discharge, showed an asymmetrical distribution. In this context, the median observed in G1 1970 grams and G2 1980 grams with  $p = 0.75$ ; however, there was no significant difference between both groups.

When evaluating the babies again, this time at 18 months of age, an attempt was made to identify whether gestational hypertensive disease would be a risk factor for growth disorders in low-weight preterm infants. For this, logistic regression models were constructed, controlled by gestational age and sex, including maternal hypertension. In the classification between

birth weight and gestational age, it was observed that HDP was not a risk factor for inadequate weight increase (OR = 0.54; 95% CI: 0.21–2.1) at 18 months of corrected age. Similar data were observed by Kiy et al. [29], in a cohort of premature infants at 18 months.

It was identified in the present study that gestational arterial hypertension increased the chance of SGA by approximately two and a half times (OR = 2.4; 95% CI: 1.6–3.6).

Considering this was a retrospective study, there was a difficulty in finding adequate records of height. The ordering of the main results of this study alerts us to the higher frequency of growth disorder in low-birth-weight preterm children born to hypertensive mothers [8, 10, 11].

There were no differences regarding the need for resuscitation and the diagnosis of respiratory distress syndrome, or the need for exogenous surfactant. Although a significantly increased risk for RDS was not found, some authors suggest that this type of association is possible [10, 11].

Maternal hypertension and prematurity can lead to immaturity in the fetal gastrointestinal tract, poor vascular supply, and alteration of the intestinal microbiota, which in turn can be associated with a cascade of events, culminating in the development of necrotizing enterocolitis (NEC) [29–31]. In the present study, a significant association was observed between hypertensive maternal disease and neonatal NEC OR of 3.8 (95% CI 1.7–8.6).

There were no differences between the groups regarding the duration of use of mechanical ventilation, nasal CPAP and oxygen at 28 days or 36 weeks of gestational age, demonstrating that respiratory changes are not linked to maternal pressure changes, but to the complications and limitations of prematurity and low birth weight.

The literature is conflicting about the effects of pre-eclampsia and the development of retinopathy of prematurity (ROP), one of the main causes of childhood blindness worldwide. No differences in the diagnosis of ROP between groups were observed in this study [32]. Retinopathy of prematurity is initially manifested with delayed physiological vascular development of the retina, followed by aberrant vasoproliferation, and is highly correlated with extreme prematurity and low postnatal growth [33, 34].

In the studied sample, there were no differences between groups regarding the presence of cerebral hemorrhage, however we observed that leukomalacia was more frequent in G1 (OR 3.1 CI 95% 1.1–8.8). We also observed that the use of magnesium sulfate was low even in the group of hypertensive pregnant women 58.7% in G1. This situation can be explained by the characteristics of the HMIB, which receives pregnant women from other maternity hospitals and many already arrive outside the intervention condition.

The presence of cerebral hemorrhage can be identified by brain ultrasound and are associated with an increased risk of neurodevelopmental disorders, which may inform the need for greater pediatric surveillance of babies exposed to maternal hypertensive disease. Ensuring early stimulation can help improve the outcome of neurological development; therefore, the neurological prognosis for these premature babies whose mothers have high blood pressure is still very controversial [10, 12].

Although the diagnosis of early neonatal sepsis is more frequent in G2, no statistical difference was observed between groups (OR 0.8 of CI 95% 0.6–1.1); the same was found in the diagnosis of late sepsis, which was more frequent in G1, but without statistical difference OR 1.3 of CI 95% 1.0–1.8.

Higher neonatal mortality was observed in the group of hypertensive mothers, confirming the results of previous studies [8, 10, 11, 35, 36]. When the results were adjusted for birth weight, the presence of hypertension was not shown to be an isolated risk factor for death (OR 1.3 of 95% CI 0.8–1.9). This result follows what has been described in the literature.

There are important limitations of this study that must be considered when interpreting the reported findings. As the project was of a retrospective nature, suggesting that other

confounding factors may be operating and have not been identified. However, it was still possible to detect significant and clinically relevant differences between preterm infants born to hypertensive mothers compared to normotensive mothers.

The results of this study show that gestational hypertensive disorder has short-term repercussions in premature newborns, who are born more frequently by cesarean section and are at greater risk of being born small for gestational age and of presenting necrotizing enterocolitis. Studies with a larger sample size of a multicentric and prospective nature with late follow-up are necessary to consolidate these findings.

In these NB studies, it is possible to see that the population of newborns with Hypertensive Disorders of Pregnancy treated at the HMIB had more mortality and morbidity. We recommend careful monitoring of hypertensive pregnant women with a multidisciplinary and careful approach, guiding the follow-up of these women and their children to improve the clinical results of these newborns.

### Acknowledgments

We gratefully appreciate the support of medical doctors in the Neonatal Intensive Care Unit of the Brasília Mother and Child Hospital.

### Author Contributions

**Conceptualization:** Marta David Rocha de Moura.

**Data curation:** Marta David Rocha de Moura.

**Formal analysis:** Marta David Rocha de Moura.

**Investigation:** Marta David Rocha de Moura.

**Methodology:** Marta David Rocha de Moura.

**Project administration:** Maria Rita Carvalho Garbi Novaes.

**Resources:** Karina Nascimento Costa.

**Supervision:** Paulo Roberto Margotto, Karina Nascimento Costa, Maria Rita Carvalho Garbi Novaes.

**Validation:** Paulo Roberto Margotto, Karina Nascimento Costa.

**Writing – original draft:** Marta David Rocha de Moura.

**Writing – review & editing:** Paulo Roberto Margotto, Karina Nascimento Costa, Maria Rita Carvalho Garbi Novaes.

### References

1. Shah S, Gupta A. Hypertensive disorders of pregnancy. *Cardiol Clin* 2019; 37: 345–364. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2019.04.008> PMID: 31279428
2. Urnesawa M, Kobashi G. Epidemiology of hypertensive disorders in pregnancy: prevalence, risk factors, predictors and prognosis. *Hypertens Res* 2017; 40: 213–220. <https://doi.org/10.1038/hr.2016.126> PMID: 27882655
3. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens* 2018; 13: 291–310. <https://doi.org/10.1016/j.puigphy.2018.05.004> PMID: 29803330
4. Yu H, He Y, Mao Z, Dong W, Fu X, Lei X. Hypertensive disorders during pregnancy and elevated blood pressure in the offspring: a systematic review and meta-analysis protocol. *Medicine* 2019; 98: e15677. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015677> PMID: 31096504

5. Nzelu D, Dumitrascu-Biris D, Kay P, Nicolaides KH, Karmetas NA. Severe hypertension, preeclampsia and small for gestational age in women with chronic hypertension diagnosed before and during pregnancy. *Pregnancy Hypertens* 2018; 14: 200–204. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.10.006> PMID: 30527112
6. Rodrigues A, Barata C, Marques I, Almeida MC. Diagnosis of white coat hypertension and pregnancy outcomes. *Pregnancy Hypertens* 2018; 14: 121–124. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.08.052> PMID: 30527098
7. Wang Y, Hao M, Sampson S, Xia J. Elective delivery versus expectant management for pre-eclampsia: a meta-analysis of RCTs. *Arch Gynecol Obstet* 2017; 295: 607–622. <https://doi.org/10.1007/s00404-016-4281-9> PMID: 28150165
8. Omani-Sameri R, Ranjbaran M, Amini P, Esmailzadeh A, Sepidarkish M, Almasi-Hashiani A. Adverse maternal and neonatal outcomes in women with preeclampsia in Iran. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019; 32: 212–216. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1378643> PMID: 28871889
9. Nisa MJ, Anjum S. Elective induction versus expectant management of mild pre-eclampsia at term. *J Coll Physicians Surg Pak* 2018; 28: 677–680. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2018.09.677> PMID: 30158032
10. Marins LR, Anzellini LB, Romanowski MD, Sarquis AL. How does preeclampsia affect neonates? Highlights in the disease's immunity. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019; 32: 1205–1212. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1401996> PMID: 29113524
11. O'Gorman N, Nicolaides KH, Poon LC. The use of ultrasound and other markers for early detection of preeclampsia. *Women's Health (Lond)*. 2016; 12(2):199–207. <https://doi.org/10.2217/whe.15.95> PMID: 26900911
12. Maher GM, O'Keefe GW, Kearney PM, Kenny LC, Dinan TG, Mattsson M, et al. Association of hypertensive disorders of pregnancy with risk of neurodevelopmental disorders in offspring: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2018; 75: 809–819. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.0854> PMID: 29874359
13. Nathan HL, Seed PT, Hezelgrave NL, De Greeff A, Lawley E, Conti-Ramsden F, et al. Maternal and perinatal adverse outcomes in women with pre-eclampsia cared for at facility-level in South Africa: a prospective cohort study. *J Glob Health* 2018; 8: 020401. <https://doi.org/10.7199/jogh.08-020401> PMID: 30140431
14. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The strengthening of reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* 2007; 61: 344–349. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2007.11.008> PMID: 18313558
15. 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: 417–423. [https://doi.org/10.1016/0022-3476\(95\)82056-6](https://doi.org/10.1016/0022-3476(95)82056-6) PMID: 1880657
16. Lubchenco L, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics* 1963; 32: 793–800. PMID: 14075821
17. Margoito PR. Curvas de crescimento intra-uterino: estudo de 4413 recém-nascidos únicos de gestações normais. *J Pediatr* 1995; 71: 11–21.
18. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978; 92: 529–534. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(78\)80282-0](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(78)80282-0) PMID: 305471
19. Villar J, Carroli G, Wojdyla D, Abalos E, Gordano D, Ba'ajeel H, et al. Preeclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions? *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 921–931. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.10.813> PMID: 16580277
20. Webster LM, Conti-Ramsden F, Seed PT, Webb AJ, Nelson-Piercy C, Chappell LC. Impact of antihypertensive treatment on maternal and perinatal outcomes in pregnancy complicated by chronic hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e005526. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005526> PMID: 28515115
21. Shen M, Smith GN, Rodger M, White RR, Walker MC, Wen SW. Comparison of risk factors and outcomes of gestational hypertension and pre-eclampsia. *PLoS One* 2017; 12: e0175914. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175914> PMID: 28437461
22. Deshmukh M, Patole S. Antenatal corticosteroids for neonates born before 25 weeks—a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12: e0176090. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176090> PMID: 28486556
23. Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smith DJ, Duley L. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 2010: CD000025. <https://doi.org/10.1002/274651858.CD000025.pub2> PMID: 21069663

24. Jameson RA, Bernstein HB. Magnesium sulfate and novel therapies to promote neuroprotection. *Clin Perinatol* 2019; 46: 187–201. <https://doi.org/10.1016/j.cpb.2019.02.008> PMID: 31010655
25. American College of Obstetricians Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American college of obstetricians and gynecologists' task force on hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 1122–1131. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88> PMID: 24150027
26. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller A-B, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018; 52: 3–12. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.04.003> PMID: 29779863
27. Razak A, Florendo-Chin A, Banfield L, Abdul Wahab MG, McDonald S, Shah PS, et al. Pregnancy-induced hypertension and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Perinatol* 2018; 38: 46–53. <https://doi.org/10.1038/jp.2017.162> PMID: 29095432
28. Gagliardi L, Rusconi F, Bellù R, Zanini R, Italian Neonatal Network. Association of maternal hypertension and chorioamnionitis with preterm outcomes. *Pediatrics*. 2014; 134:e154–e161. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3898> PMID: 24913788
29. Kiy AM, Rugolo LMSS, Luca AKCD, Corrente JE. Growth of preterm low birth weight infants until 24 months corrected age: effect of maternal hypertension. *J Pediatr* 2015; 91: 256–262. <https://doi.org/10.1016/j.ped.2014.07.008> PMID: 25431856
30. Yang C-C, Tang P-L, Liu P-Y, Huang W-C, Chen Y-Y, Wang H-P, et al. Maternal pregnancy-induced hypertension increases subsequent neonatal necrotizing enterocolitis risk: a nationwide population-based retrospective cohort study in Taiwan. *Medicine* 2018; 97: e11739. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001739> PMID: 30075587
31. Neu J. Necrotizing enterocolitis. *World Rev Nutr Diet* 2014; 110: 253–263. <https://doi.org/10.1159/000358474> PMID: 24751635
32. Vieira AA, David BBL, Lino FRG, Duarte LDB, Bueno AC. Avaliação dos fatores perinatais que interferem na incidência de enterocolite necrosante em recém-nascidos de muito baixo peso. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2013; 35:363–367. <https://doi.org/10.1590/s0100-72032013000800005> PMID: 24128355
33. Zhu T, Zhang L, Zhao F, Qu Y, Mu D. Association of maternal hypertensive disorders with retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12: e0175374. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175374> PMID: 28388642
34. Bashinsky AL. Retinopathy of prematurity. *NC Med J* 2017; 78: 124–128. <https://doi.org/10.18043/ncm.78.2.124> PMID: 28420777
35. Ndwiga C, Odwe G, Pooja S, Ogutu O, Osoti A, E Warren C. Clinical presentation and outcomes of pre-eclampsia and edampsis at a national hospital, Kenya: A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2020; 15:e0233323. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233323> PMID: 32502144
36. Dassah ET, Kusi-Mensah E, Mothe ESK, Odoi AT. Maternal and perinatal outcomes among women with hypertensive disorders in pregnancy in Kumasi, Ghana. *PLoS One*. 2019; 14: e0223478. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223478> PMID: 31584982



## ANEXO A – FORMULÁRIO DE COLETAS



REDE BRASILEIRA DE  
PESQUISAS NEONATAIS



FORMULÁRIO 4

Nº do RN: \_\_\_\_\_

### ANOMALIA CONGÊNITA

1	Anomalia congênita	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
2	Qual anomalia		

### SAÍDA: ALTA, TRANSFERÊNCIA OU ÓBITO

3	Alimentação enteral	<input type="checkbox"/> Leite humano	<input type="checkbox"/> Fórmula	<input type="checkbox"/> Leite humano + Fórmula	<input type="checkbox"/> Dieta zero
4	Peso na 1ª saída hospitalar (g)				
6	Perímetro cefálico na 1ª saída hospitalar (cm)				
7	a. Ventilação convencional na saída	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não		
	b. Ventilação de alta frequência na saída	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não		
	c. Cânula nasal de alto fluxo na saída	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não		
	d. Ventilação nasal na saída	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não		
	e. CPAP nasal na saída	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não		
	f. Oxigênio suplementar na saída	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não		
8	Monitor na saída	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não		

### PREENCHER EM CASO DE ÓBITO

10	Óbito nas primeiras 12 horas de admissão na UTI neonatal	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
----	--	------------------------------	------------------------------

VON

**PREENCHER SE TRANSFERÊNCIA DO SEU HOSPITAL PARA OUTRO HOSPITAL**

<b>12 Transferência</b>	
a. Motivo da transferência	<input type="checkbox"/> Ganho de peso/ Alta planejada <input type="checkbox"/> Serviços médicos / Diagnóstico <input type="checkbox"/> Cirurgia <input type="checkbox"/> ECMO <input type="checkbox"/> Cuidados crônicos <input type="checkbox"/> Outros
b. Desfecho após transferência	<input type="checkbox"/> Alta para casa <input type="checkbox"/> Transferido novamente para outro hospital <input type="checkbox"/> Óbito <input type="checkbox"/> Readmitido em qualquer local de seu hospital <input type="checkbox"/> Permanece hospitalizado com 1 ano de idade <input type="checkbox"/> Ignorado

**PREENCHER SE READMISSÃO NO SEU HOSPITAL APÓS TRANSFERÊNCIA INICIAL SEM NUNCA TER IDO PARA CASA**

<b>13 Readmissão</b>	
b. Desfecho após readmissão	<input type="checkbox"/> Alta para casa <input type="checkbox"/> Óbito <input type="checkbox"/> Transferido novamente para outro hospital <input type="checkbox"/> Permanece hospitalizado com 1 ano de idade
c. Peso no momento do desfecho após a readmissão	

**PREENCHER DESFECHO FINAL SE MÚLTIPLAS TRANSFERÊNCIAS**

<b>14</b>	
a. Último desfecho	<input type="checkbox"/> Alta para casa <input type="checkbox"/> Óbito <input type="checkbox"/> Permanece hospitalizado com 1 ano de idade
b. Data do último desfecho (qualquer tipo)	


**FORMULÁRIO 3**
**Nº do RN:** \_\_\_\_\_

**DADOS DE EVOLUÇÃO DO RECÉM-NASCIDO**

<b>1</b>	A temperatura do RN foi medida na 1ª hora de admissão na UTI neonatal	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> N/A
	a. Qual a 1ª temperatura medida na 1ª hora de admissão na UTI neonatal (°C)			

**SISTEMA RESPIRATÓRIO**

<b>3</b>	Morbidade do sistema respiratório	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	
	a. Pneumotórax	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	
	i. Local de ocorrência do Ptx	<input type="checkbox"/> Seu hospital	<input type="checkbox"/> Outro hosp.	<input type="checkbox"/> Ambos
	b. SDR	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	
	h. Oxigênio após reanimação inicial	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	
	i. Ventilação mecânica convencional	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	
	j. Ventilação nasal	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	
	i. Ventilação nasal antes ou sem nunca ter recebido VM com cânula traqueal	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	
	k. CPAP nasal	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	
	i. CPAP nasal antes ou sem nunca ter recebido VM com cânula traqueal	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	
	l. Alta frequência	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	
	m. Óxido nítrico	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	
	i. Local do uso do óxido nítrico	<input type="checkbox"/> Seu hospital	<input type="checkbox"/> Outro hosp.	<input type="checkbox"/> Ambos
	o. Cânula nasal de alto fluxo ( $\geq 1$ L/min)	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	
<b>4</b>	Surfactante em algum momento	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Ignorado
	a. Com quanto tempo de vida realizou a primeira dose (horas)			
	b. Com quanto tempo de vida realizou a primeira dose (minutos)			
<b>5</b>	a. Oxigênio no Dia 28 de vida	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> N/A
	b. Oxigênio com 36 semanas de IG corrigida	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> N/A
	c. Ventilação convencional com 36 semanas de IG corrigida	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> N/A
	d. Ventilação de alta frequência com 36 semanas de IG corrigida	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> N/A
	e. Cânula nasal de alto fluxo com 36 semanas de IG corrigida	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> N/A
	f. Ventilação nasal não invasiva com 36 semanas de IG corrigida	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> N/A
	g. CPAP nasal com 36 semanas de IG corrigida	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> N/A

VON

6	Corticoide (não inalatório) para DBP	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
	a. Local de utilização do corticoide	<input type="checkbox"/> Seu hospital	<input type="checkbox"/> Outro hosp. <input type="checkbox"/> Ambos
7	Cafeína por qualquer indicação	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
8	Vitamina A (IM) por qualquer indicação	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não

**CÉREBRO**

9	Fez exame de imagem do SNC até o Dia 28 de vida	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
	b. Pior grau de hemorragia (0 a 4)		
	c. Local da 1ª ocorrência da HPIV	<input type="checkbox"/> Seu hospital	<input type="checkbox"/> Outro hospital
	d. Leucomalácia periventricular cística	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não

**RETINOPATIA**

11	Exame de fundo de olho realizado durante a internação	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
	a. Pior grau encontrado (0 a 5)		
	b. Tratamento com Anti-VEGF	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
	c. Cirurgia para ROP	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
	i. Local da cirurgia para ROP	<input type="checkbox"/> Seu hospital	<input type="checkbox"/> Outro hospital <input type="checkbox"/> Ambos

**CANAL ARTERIAL**

12	Persistência do canal arterial	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
	b. Tratamento medicamentoso	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
	i. Fármaco utilizado	<input type="checkbox"/> Indometacina	<input type="checkbox"/> Ibuprofeno <input type="checkbox"/> Paracetamol
	c. Cirurgia ou cateterismo para fechamento do PCA	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
	<i>Se 12c=sim, inserir código no item 33</i>		

**ABDOMEN**

13	Enterocolite necrosante	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
	a. Local de ocorrência da ECN	<input type="checkbox"/> Seu hospital	<input type="checkbox"/> Outro hospital <input type="checkbox"/> Ambos
	b. Cirurgia ou drenagem abdominal para ECN	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
	<i>Se 13b=sim, inserir código no item 33</i>		
14	Perfuração intestinal focal	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
	a. Local de ocorrência da PIF	<input type="checkbox"/> Seu hospital	<input type="checkbox"/> Outro hospital <input type="checkbox"/> Ambos
	b. Cirurgia ou drenagem abdominal para PIF	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
	<i>Se 14b=sim, inserir código no item 33</i>		

VON

**INFECÇÃO**

15	Uso de probióticos	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Ignorado
17	Infecção em algum momento	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	
18	Sepse e/ou meningite bacteriana comprovada até Dia 3 de vida	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	
	a. Bactéria(s) isolada(s) até Dia 3			
	i. Agente 01:			
	ii. Agente 02:			
	iii. Agente 03:			
22	Sepse e/ou meningite bacteriana comprovada após Dia 3 de vida	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> N/A
	a. Local de ocorrência após Dia 3	<input type="checkbox"/> Seu hospital	<input type="checkbox"/> Outro hospital	<input type="checkbox"/> Ambos
	b. Bactéria(s) isolada(s) após Dia 3			
	i. Agente 01:			
	ii. Agente 02:			
	iii. Agente 03:			
26	Infecção por estafilococo coagulase negativa após Dia 3	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> N/A
	a. Local de ocorrência	<input type="checkbox"/> Seu hospital	<input type="checkbox"/> Outro hospital	<input type="checkbox"/> Ambos
27	Infecção fúngica após Dia 3	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> N/A
	a. Local de ocorrência	<input type="checkbox"/> Seu hospital	<input type="checkbox"/> Outro hospital	<input type="checkbox"/> Ambos
29	Infecção congênita	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Ignorado
	i. Infecção 01:			
	ii. Infecção 02:			
	iii. Infecção 03:			

VON

## CIRURGIAS

32	Outras cirurgias maiores (exceto para ROP, PCA, ECN e PIF)	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
<i>Se sim, codificar todas -máximo 10</i>			
33	Códigos (incluir PCA, ECN e PIF, mas não ROP)	Local de realização da cirurgia	Infecção sítio cirúrgico em SEU hospital
	a. Cirurgia 01:	<input type="checkbox"/> Seu hospital <input type="checkbox"/> Outro hospital <input type="checkbox"/> Ambos	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
	b. Cirurgia 02:	<input type="checkbox"/> Seu hospital <input type="checkbox"/> Outro hospital <input type="checkbox"/> Ambos	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
	c. Cirurgia 03:	<input type="checkbox"/> Seu hospital <input type="checkbox"/> Outro hospital <input type="checkbox"/> Ambos	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
	d. Cirurgia 04:	<input type="checkbox"/> Seu hospital <input type="checkbox"/> Outro hospital <input type="checkbox"/> Ambos	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
	e. Cirurgia 05:	<input type="checkbox"/> Seu hospital <input type="checkbox"/> Outro hospital <input type="checkbox"/> Ambos	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
	f. Cirurgia 06:	<input type="checkbox"/> Seu hospital <input type="checkbox"/> Outro hospital <input type="checkbox"/> Ambos	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
	g. Cirurgia 07	<input type="checkbox"/> Seu hospital <input type="checkbox"/> Outro hospital <input type="checkbox"/> Ambos	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
	h. Cirurgia 08	<input type="checkbox"/> Seu hospital <input type="checkbox"/> Outro hospital <input type="checkbox"/> Ambos	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
	i. Cirurgia 09	<input type="checkbox"/> Seu hospital <input type="checkbox"/> Outro hospital <input type="checkbox"/> Ambos	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
	j. Cirurgia 10	<input type="checkbox"/> Seu hospital <input type="checkbox"/> Outro hospital <input type="checkbox"/> Ambos	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
34	Descreva as outras cirurgias (somente para os códigos S100, S200, S300, S400, S500, S600, S700, S800, S900, S1000 e S1001)		



REDE BRASILEIRA DE  
PESQUISAS NEONATAIS



FORMULÁRIO 2

Nº do RN: \_\_\_\_\_

#### DADOS MATERNOS

2	Etnia materna	<input type="checkbox"/> Hispânica	<input type="checkbox"/> Não Hispânica
3	Cor/raça	<input type="checkbox"/> Branca	<input type="checkbox"/> Parda
		<input type="checkbox"/> Preta	<input type="checkbox"/> Indígena
		<input type="checkbox"/> Amarela	<input type="checkbox"/> Ignorada
5	Pré-natal	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Ignorado
6	Hipertensão arterial	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Ignorado
7	Diabetes	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Ignorado
12	Corioamnionite	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Ignorado
13	Esteróide antenatal	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Ignorado
14	Sulfato de magnésio antenatal	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Ignorado
16	Gestação múltipla	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Ignorado
	a. Número de fetos nascidos		
17	Tipo de parto	<input type="checkbox"/> Vaginal	<input type="checkbox"/> Cesáreo
		<input type="checkbox"/> Ignorado	

#### DADOS DO RECÉM-NASCIDO

19	Perímetro cefálico ao nascimento (cm)		
20	Apgar no 1º minuto		
21	Apgar no 5º minuto		
22	Reanimação ao nascer	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Ignorado
	a. Somente oxigênio inalatório	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
	b. Ventilação com máscara facial	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
	c. Ventilação com máscara laríngea	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
	d. Ventilação com cânula traqueal	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
	f. Massagem cardíaca	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
	g. Adrenalina	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
23	Surfactante	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Ignorado
24	CPAP nasal na estabilização	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Ignorado
25	Ventilação nasal na estabilização	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Ignorado
27	Óbito na sala de parto	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não

Preenchido por: \_\_\_\_\_



REDE BRASILEIRA DE  
PESQUISAS NEONATAIS



FORMULÁRIO 1

Nº do RN: \_\_\_\_\_

#### DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

1 Número do registro do RN  
no seu hospital

#### DADOS DA INTERNAÇÃO

2 Procedência  Nascido no seu hospital  
 Nascido fora do seu hospital

3 Data de nascimento

4 Data de internação

#### DADOS DO RECÉM-NASCIDO

5 Idade gestacional (semanas)  
a. Idade gestacional (dias além  
das semanas)

6 Sexo  Masculino  Feminino  
 Indeterminado

7 Peso de nascimento (gramas)

#### DESFECHO INICIAL

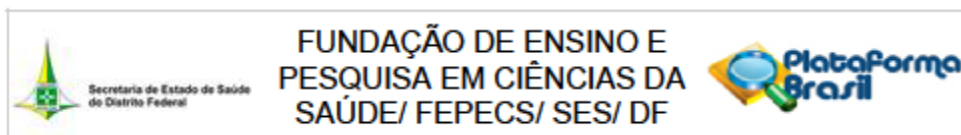
8 Desfecho inicial  Alta  
 Transferência  
 Óbito  
 Hospitalizado com 1 ano

9 Data do desfecho inicial  
(qualquer tipo)

Preenchido por: \_\_\_\_\_



## ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Perfil epidemiológico de nascimento em uma Maternidade Pública Terciária

**Pesquisador:** MARTA DAVID ROCHA DE MOURA

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 68905817.9.0000.5553

**Instituição Proponente:** Hospital Regional da Asa Sul - HRAS

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.359.874

#### Apresentação do Projeto:

**Introdução:** Conhecer o perfil das Unidades de atendimento as gestantes e seus filhos é uma forma de conhecer com a assistência que está sendo oferecida e a melhor forma de interferir e assim garantir um melhor atendimento. A necessidade de esclarecer como a atendimento a gestante vem acontecendo dentro de uma maternidade pública, ligada ao SUS de caráter terciário, a maior do Distrito Federal desejamos com este projeto de pesquisa conhecer o perfil de atendimento das gestantes atendidas no HMIB. **Métodos:** Trata-se de estudo de coorte retrospectiva, descritivo, observacional, unicêntrico, envolvendo todas as gestantes e recém-nascidos atendidos no HMIB entre janeiro de 2016 a maio de 2018.

#### Objetivo da Pesquisa:

Descrever o perfil sociodemográfico das mulheres assistidas em uma maternidade pública vinculadas ao Sistema Único de Saúde/SUS do Distrito Federal (Hospital Materno Infantil de Brasília - HMIB)

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

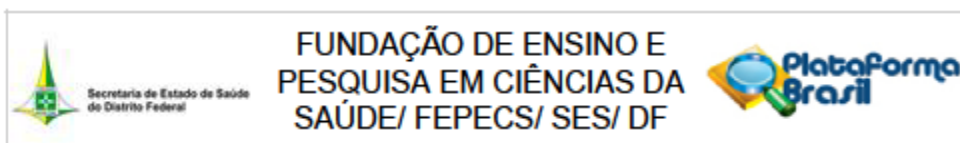
DE ACORDO COM O AUTOR:

Queda do sistema de prontuário eletrônico o que levaria a perda da integridade dos dados

**Benefícios:**

1. Identificar o perfil das gestantes atendidas;
2. Identificar a taxa de óbito desses bebês ao 7 e 28 dias de vida.

**Endereço:** SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS  
**Bairro:** ASA NORTE **CEP:** 70.710-904  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3325-4955 **Fax:** (63)3254-9551 **E-mail:** comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.359.674

3. Identificar a taxa de partos cesários nos bebês a termo e suas implicações
4. Taxa de prematuridade do serviço e causas maternas relacionadas, morbidade e mortalidade desses bebês
5. Tempo de espera para internação em UTI/UCIN do bebês que evoluem com complicações
6. tempo de internação desses bebês e suas complicações
7. Traçar estratégias para redução de complicações

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

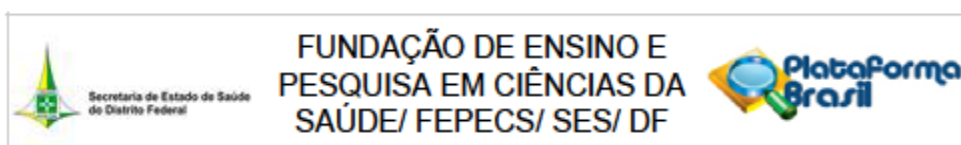
**HIPÓTESE:** somente formulada a hipótese positiva de que "O tipo de parto, a prematuridade, asfixia e reanimação em sala de parto levam a pior desfecho neonatal", não foi formulada hipótese negativa: "O tipo de parto, a prematuridade, asfixia e reanimação em sala de parto NÃO levam a pior desfecho neonatal" e hipóteses nula "O presente estudo não conseguiu comprovar se o tipo de parto, a prematuridade, asfixia e reanimação em sala de parto levam a pior desfecho neonatal"

**METODOLOGIA:**

**METODOLOGIA** os dados serão registrados no endereço eletrônico: Os dados serão recolhidos dos prontuários médicos – Trackare® através de ficha estruturada. Com preenchimento on line pelo link: <https://goo.gl/forms/b24C8eITZobHkyzk1>. Os RN que forem a óbito iram compor o banco de dados online segue o link de preenchimento: <https://goo.gl/forms/aK1RDg2YfJvp07vF3>.

**2. RISCO:** o risco da pesquisa envolvendo seres humanos como sujeitos da pesquisa implica em riscos assinalados na resolução 488 de 12 de dezembro de 2012 em seu capítulo V. Os riscos aqui referidos transcendem as dificuldades de execução do estudo, o risco na realidade atinge os indivíduos que participam do estudo diretamente e indiretamente. Não existe pesquisa envolvendo seres humanos sem riscos desde que consideradas as dimensões física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual

**Endereço:** SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS  
**Bairro:** ASA NORTE **CEP:** 70.710-904  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3325-4955 **Fax:** (63)3254-9551 **E-mail:** comiteetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.359.674

desses.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Solicitado a dispensa de TCLE, apresentada folha de rosto, termo de concordância, e currículo dos pesquisadores.

**Recomendações:**

Recomendamos ao pesquisador que elabore hipóteses positivas negativa e nulas. - RECOMENDAÇÃO ATENDIDA

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Solicitamos ao pesquisador que:

1- Informe os mecanismos que serão utilizados para evitar exposição dos sujeitos de pesquisa, tendo em vista a ferramenta eletrônica para salvar os dados de forma eletrônica nas núvens. - PENDÊNCIA ATENDIDA

2- Favor corrigir o texto referente a riscos de acordo com a resolução 466 de 12 de dezembro de 2012 em seu capítulo V. - PENDÊNCIA ATENDIDA

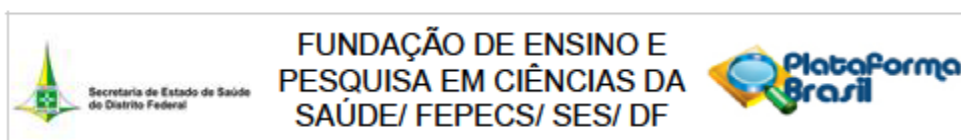
3- SOLICITAMOS que sejam retirados dos bancos de dados online, quaisquer identificadores vinculantes dos sujeitos da pesquisa tais como: número SES, nome, nome da mãe, data e horário de nascimento, CPF). A presença da identificação vinculante dos sujeitos de pesquisa fere a confidencialidade da pesquisa. - PENDÊNCIA ATENDIDA

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_025717.pdf	19/10/2017 18:28:58		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetodetalhado.docx	23/05/2017 11:50:58	MARTA DAVID ROCHA DE MOURA	Aceito
Outros	curriculo.pdf	23/05/2017 11:49:23	MARTA DAVID ROCHA DE MOURA	Aceito
Folha de Rosto	folharosto.pdf	23/05/2017 11:46:25	MARTA DAVID ROCHA DE MOURA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	pesquisador.pdf	22/05/2017 09:17:37	MARTA DAVID ROCHA DE MOURA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TCLEsolicitacao.pdf	22/05/2017 09:16:35	MARTA DAVID ROCHA DE MOURA	Aceito

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS  
 Bairro: ASA NORTE CEP: 70.710-904  
 UF: DF Município: BRASÍLIA  
 Telefone: (61)3325-4955 Fax: (63)3254-9551 E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.359.674

Justificativa de Ausência	TCLsolicitacao.pdf	22/05/2017 09:18:35	MARTA DAVID ROCHA DE MOURA	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	22/05/2017 09:18:03	MARTA DAVID ROCHA DE MOURA	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	22/05/2017 09:12:23	MARTA DAVID ROCHA DE MOURA	Aceito
Brochura Pesquisa	ProjetoPesquisa.docx	22/05/2017 09:11:59	MARTA DAVID ROCHA DE MOURA	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BRASILIA, 31 de Outubro de 2017

---

**Assinado por:**  
**Geisa Sant Ana**  
**(Coordenador)**

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS  
 Bairro: ASA NORTE CEP: 70.710-904  
 UF: DF Município: BRASILIA  
 Telefone: (61)3325-4955 Fax: (63)3254-9551 E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com