



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Fernandes Figueira
Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher**

**REPERCUSSÕES DA AMNIORREXE PREMATURA NO
PRETERMO SOBRE A MORBIMORTALIDADE NEONATAL.**

Glaucio de Moraes Paula

Dissertação apresentada à Pós-graduação em Saúde da Criança e da Mulher, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em ciências.

Orientador: Professor Luiz Guilherme Pessoa da Silva

**Rio de Janeiro
Fevereiro, 2007**

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**FICHA CATALOGRÁFICA NA FONTE
CENTRO DE INFORMAÇÃO CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA
BIBLIOTECA DO INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA**

P324 Paula , Glaucio de Moraes
Repercussões da amniorrexe prematura no pretermo sobre a
morbimortalidade neonatal / Glaucio de Moraes Paula . – 2007.
xviii . ; 130 f . ; tab.

Dissertação (Mestrado em Saúde da Criança e da Mulher) -
Instituto Fernandes Figueira , Rio de Janeiro , 2007.

Orientador : Luiz Guilherme Pessoa da Silva.

Bibliografia : f. 109 – 130 .

1. Ruptura prematura de membranas fetais . 2. Prematuro .
3 . Morbidade . 4 . Mortalidade neonatal . I. Título.

CDD - 20ª. ed. 618.3

DEDICATÓRIA

A duas grandes mulheres que marcaram de forma indescritível minha vida, ensinando-me a lutar por meus ideais e sonhos com coragem, perseverança e fé. A minha mãe e amiga, Solange de Moraes Paula e a minha avó, Célia Miranda de Moraes (*In Memoriam*).

Agradecimentos

À Deus, que inspirou esse trabalho e me deu resignação nos momentos de difíceis (que não foram poucos), luz quando vaguei pela nebulosa estrada da dúvida, coragem quando pensei em desistir, forças quando minhas pernas falsearam, paz de espírito para seguir a diante, me cercado de pessoas incríveis que agora gostaria de lembrar, agradecer e dizer com foi importante tê-los ao meu lado ao longo dessa jornada.

Ao meu orientador professor Luiz Guilherme Pessoa pela paciência, trabalho e sabedoria sem os quais jamais seria possível concluir essa dissertação.

Aos professores da pós-graduação em saúde da criança e da mulher que me acolheram nesse curso com extremo carinho, sempre prontos a ajudar, escutar e conosco dividir sua vasta experiência e saber. Foram verdadeiros facilitadores do processo de aprendizagem e exemplos a serem seguido por mim por toda minha vida acadêmica.

Aos professores da banca examinadora – Maria Elizabeth Lopes Moreira, Giovanni Fraga Lenza e Renato Augusto Moreira de Sá – agradeço a atenção dispensada a este trabalho e a sua valiosa contribuição.

Um agradecimento especial aos meus amigos – José Amando, Berenice Nogueira, Hugo César de Oliveira Lins e Luíza Maria Martins Chaves que trabalharam ao meu lado na formatação dessa dissertação de forma incansável e abnegada. Cada na sua devida proporção colaborou na conquista desse objetivo que inicialmente era meu, mas que pela força da amizade tornou-se nosso. Serei eternamente grato a vocês!

À doutora Olga Bonfim pela pronta ajuda na coleta de dados junto ao serviço de neonatologia do Instituto Fernandes Figueira.

Aos colegas mestrandos, pela convivência harmônica e agradável, que criou um ambiente de troca único, ajudando-me a superar as dificuldades, o cansaço e as agruras do caminho. Em especial gostaria de fazer menção aos colegas Kênea Almeida, Adalgisa e Ricardo deixando registrado que sem vocês teria sido muito mais difícil chegar até aqui.

Por fim, não poderia de fazer menção aos membros da secretária acadêmica que se destacaram pelo louvável profissionalismo e excelente qualidade do trabalho desempenhado ao longo desses dois anos de convivência.

LISTA DE ABREVIATURA

CID	CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE DOENÇA
CIUR	CRESCIMENTO INTRA-UTERINO RESTRITO
CPAP	PRESSÃO ÁREA POSITIVA CONTINUADA
DA	DUCTO ARTERIAL
DBP	DISPLASIA BRONCOPULMONAR
DPP	DESCOLAMENTO PREMATURO DE PLACENTA
EGB	ESTREPTOCOCO DO GRUPO B
ENC	ENTEROCOLITE NECROTIZANTE
FIOCRUZ	FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
FNT	FATOR DE NECROSE TUMORAL
HIV	HEMORRAGIA INTRA-VENTRICULAR
IC	INTERVALO DE CONFIANÇA
IFF	INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA
IG	IDADE GESTACIONAL
IGF	FATOR DE CRESCIMENTO SEMELHANTE A INSULINA
IL	INTERLEUCINA
ILA	ÍNDICE DE LÍQUIDO AMNIÓTICO
ITU	INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO
LCV	LEUCOMALACIA PERI-VENTRICULAR
LPS	LIPOPOLISSACARÍDEOS
OR	ODDS RATIO
PCA	PERSISTÊNCIA DO CANAL ARTERIAL
PCR	REAÇÃO EM CADEIA DE POLIMERASE
RCP	RESSUCITAÇÃO CARDIOPULMONAR
ROP	RETINOPATIA DA PREMATURIDADE
RPMO	RUPTURA PREMATURA DAS MEMBRANAS OVULARES
RPPMO	RUPTURA PREMATURA PRÉ-TERMO DAS MEMBRANAS OVULARES
SAR	SÍNDROME DA ANGÚSTIA RESPIRATÓRIA
SDR	SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO
SVCS	SOBREVIDA COM SEQUELA
UTI	UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA
VCAM	MOLÉCULAS DE ADESÃO DAS CÉLULAS VASCULARES
VEGF	FATOR DE CRESCIMENTO VASCULAR ENDOTELIAL

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição das freqüências referentes ao tipo de parto ocorrido na população estudada.
Tabela 2	Distribuição dos casos RPPMO abaixo de 34 sem segundo o peso do concepto.
Tabela 3	Distribuição das freqüências das variáveis maternas na população estudada.
Tabela 4.	Distribuição dos casos de amniorrexe prematura, exibindo freqüências das variáveis neonatais estudadas.
Tabela 5	Distribuição por freqüências co-morbidades que compõem o desfecho sobrevida com seqüela entre os neonatos estudados.
Tabela 6	Distribuição das variáveis da população estudada, segundo análise bivariada, tendo como referencia a ocorrência do desfecho sobrevida com seqüela.
Tabela 7	Distribuição das variáveis da população estudada, segundo análise multivariada, tendo como referencia a ocorrência de seqüela entre os sobreviventes. Modelo inicial.
Tabela 8	Análise multivariada dos fatores mais significativamente relacionados com desfecho sobrevida com seqüela. Modelo final. Taxa de acerto 83.90%.
Tabela 9.	Distribuição das freqüências dos óbitos neonatais de acordo com o peso ao nascimento.
Tabela 10	Distribuição das variáveis da população estudada, segundo análise multivariada, tendo como referencia ocorrência de óbito neonatal. Modelo inicial.
Tabela 11.	Análise multivariada dos fatores mais significativamente relacionados com o óbito neonatal. Modelo final. Taxa de acerto 91.30%.

RESUMO

Objetivo: Analisar os fatores clínico-obstétricos e neonatais, associados aos desfechos óbito e sobrevida com seqüela em neonatos egressos de gestações que cursaram com amniorrexe prematura e cujos partos ocorreram em idade gestacional igual ou inferior a 34 semanas.

Material e método: Através de investigação observacional tipo coorte histórica foram analisados 173 prontuários, cujas pacientes evoluíram com quadro de amniorrexe prematura do pré-termo (≤ 34 semanas de gestação) e cuja assistência pré-natal e parto tenham ocorrido no Instituto Fernandes Figueira, no período de janeiro de 1998 a dezembro de 2002. Foram excluídas gestações gemelares e fetos malformados. As variáveis cotejadas com os desfechos óbito neonatal e sobrevida com seqüela foram: corioamnionite, via de parto, período de latência ≥ 48 horas, infecção do trato urinário materno, restrição do crescimento intra-uterino, infecção materna, uso corticóide antenatal, uso de antibiótico intra-parto, ventilação mecânica neonatal, idade gestacional < 30 semanas ao nascimento, peso ao nascimento ≤ 1000 gramas, peso ao nascimento ≤ 1500 gramas, índice de Apgar < 7 no quinto minuto de vida, índice de Apgar ≤ 5 no quinto minuto de vida, persistência do canal arterial, necessidade de internação em unidade de tratamento intensivo, reanimação cardiopulmonar. Em ambos os grupos os dados foram submetidos à análise bivariada, sendo os valores que exibem significância estatística ($p \leq 0.05$) submetidos à regressão logística na busca presumível de identificar variáveis que influenciassem independentemente os desfechos estudados.

Resultados: A idade das pacientes variou de 13 a 44 anos, média de 26 ± 7.5 anos. A idade gestacional na qual ocorreu a amniorrexe variou de 24 a 34 semanas, média de 28 ± 3.71 semanas. A idade gestacional média no momento do parto foi de 28.86 ± 3.76 . A taxa de mortalidade neonatal e seqüela entre os sobreviventes foram de 14.45% e 31.76%, respectivamente. A análise bivariada dos fatores relacionados ao óbito neonatal mostrou associação estatisticamente significativa com as seguintes variáveis: Corioamnionite (OR=6.75 [1.76-43.89] $p=0.008$); uso de corticóide antenatal (3.65 [1.46-9.06] $p=0.007$); ventilação mecânica (8.15 [3.12-23.71] $p=0.000$); idade gestacional < 30 semanas (14.50 [3.80-94.17] $p=0.000$); peso ao nascimento ≤ 1000 gramas (10.17 [4.00-27.50] $p=0.000$); peso ao nascimento ≤ 1500 gramas (5.14 [1.78-18.24] $p=0.003$); Apgar 5º minuto < 7 (25.53 [9.22-77.15] $p=0.000$); Apgar 5º minuto ≤ 5 (11.37 [3.86-34.67] $p=0.000$); reanimação cardiopulmonar (13.13 [4.85-36.86] $p=0.000$). No concernente ao desfecho sobrevida com seqüela as variáveis com significância estatística foram: período de latência > 48 horas (0.42 [0.21-0.87] $p=0.027$); uso de corticóide antenatal (2.59 [1.07-6.21] $p=0.049$); ventilação mecânica (8.24 [3.70-18.98] $p=0.000$); idade gestacional < 30 semanas (3.78 [1.82-8.01] $p=0.000$); peso ao nascimento ≤ 1000 gramas (14.42 [5.13-46.79] $p=0.000$); peso ao nascimento ≤ 1500 gramas (5.89 [2.67-13.78] $p=0.000$); índice de Apgar de 5º minuto ≤ 5 (7.14 [1.45-53.20] $p=0.020$); persistência do canal arterial (18.51 [4.46-126.39] $p=0.000$); ida do recém-nascido para a unidade de terapia intensiva (9.22 [1.59-200.50] $p=0.023$); reanimação cardiopulmonar (11.51 [2.60-81.25] $p=0.000$). No modelo multivariado final em relação ao desfecho óbito fetal apenas as seguintes variáveis tiveram

significância estatística: corioamnionite (11.24 [1.32-95.73] $p=0.027$); índice de Apgar ≤ 5 no quinto minuto (14.33 [3.35-61.32] $p=0.000$); peso ao nascimento ≤ 1000 gramas (3.65 [1.15-11.66] $p=0.028$); reanimação cardiopulmonar (6.61 [1.80-24.24] $p=0.04$). No que tange a presença de seqüela entre os sobreviventes mantiveram significância estatística no modelo multivariado final: a colonização cervical (2.80 [1.02-7.68] $p=0.046$); persistência do canal arterial (6.96 [1.12-43.59] $p=0.038$); índice de Apgar ≤ 5 no quinto minuto (22.50 [2.01-251.92] $p=0.012$); peso ao nascimento ≤ 1000 gramas (6.09 [1.55-23.87] $p=0.010$).

Conclusões: No presente estudo o risco de óbito neonatal mostrou-se aumentado em função da presença de corioamnionite, muito baixo peso ao nascimento, índice de Apgar ≤ 5 no quinto minuto de vida e pela necessidade de reanimação cardiopulmonar neonatal. No que diz respeito à presença de sobrevida com seqüela observou-se associação com: muito baixo peso ao nascer, índice de Apgar de 5º minuto ≤ 5 , colonização cervical positiva, persistência do canal arterial.

Palavras-chave: Ruptura prematura de membranas fetais, prematuro, morbidade, mortalidade neonatal.

ABSTRACT

Objective: To analyze the clinical, obstetric and neonatal factors associated with death and survival with sequela in neonates after premature amniorrhexis and whose deliveries occurred before or at 34 weeks' gestation.

Material and method: Through observational investigation of historical cohort type 173 medical records whose patients evolved with preterm premature amniorrhexis (\leq 34 weeks' gestation) and whose prenatal attendancy and delivery happened in the Fernandes Figueira institute from January 1998 to December 2002 were analysed. Multiple gestations and fetal malformation were excluded. The selected variables with neonatal deaths and survival with sequela were: chorioamnionitis, mode of delivery, latency period \geq 48 hours, maternal urinary tract infection, oligohydramnios, intrauterine growth restriction, maternal infection, antenatal administration of corticoids, intradelivery antibiotics use, neonatal mechanical ventilation, birth gestational age $<$ 30 weeks, birth weight \leq 1000 g, Apgar score \leq 7 at 5 minutes, patent ductus arteriosus, newborns requiring intensive care, cardiopulmonary reanimation. In both groups the data were subjected using a bivaried analysis, and the values which showed statistical significance ($p \leq 0.05$) were subjected to logistic regression analysis in order to presumably identify variables that influenced independently the outcomes.

Results: The patients' age varied from 13 to 44 years old, average of 26 ± 7.5 years old. The gestational age in which amniorrhesis occurred varied from 24 to 34 weeks, average of 28 ± 3.71 weeks. The median gestational age at delivery was 28.86 ± 3.76 . The neonatal mortality rate and sequelae among those who survived were 14.45% and 31.76% respectively. The bivaried analysis of the factors associated with neonatal death showed significant statistical association with the following variables: chorioamnionitis (OR=6.75 [1.76-43.89] $p=0.008$); antenatal corticoids use (3.65 [1.46-9.06] $p=0.007$); mechanical ventilation (8.15 [3.12-23.71] $p=0.000$); birth gestational age < 30 weeks (14.50 [3.80-94.17] $p=0.000$); birth weight ≤ 1000 g (10.17 [4.00-27.50] $p=0.000$); birth weight ≤ 1500 g (5.14 [1.78-18.24] $p=0.003$); Apgar score at 5 minutes ≤ 7 (25.53 [9.22-77.15] $p=0.000$); Apgar score at 5 minutes ≤ 5 (11.37 [3.86-34.67] $p=0.000$); cardiopulmonary reanimation (13.13 [4.85-36.86] $p=0.000$). Concerning the survival outcome with sequelae the variables with statistical significance were: latency period > 48 hours (0.42 [0.21-0.87] $p=0.027$); antenatal corticoids use (2.59 [1.07-6.21] $p=0.049$); mechanical ventilation (8.24 [3.70-18.98] $p=0.000$); birth gestational age < 30 weeks (3.78 [1.82-8.01] $p=0.000$); birth weight ≤ 1000 g (14.42 [5.13-46.79] $p=0.000$); birth weight ≤ 1500 g (5.89 [2.67-13.78] $p=0.000$); Apgar score at 5 minutes ≤ 5 (7.14 [1.45-53.20] $p=0.020$); patent ductus arteriosus (18.51 [4.46-126.39] $p=0.000$); newborn requiring intensive care (9.22 [1.59-200.50] $p=0.023$); cardiopulmonary reanimation (11.51 [2.60-81.25] $p=0.000$). In the final multivariate model in relation to the outcome of fetal death only the following variables had statistical significance: chorioamnionitis (11.24 [1.32-95.73] $p=0.027$); Apgar score ≤ 5 at five minutes (14.33 [3.35-61.32] $p=0.000$); birth weight ≤ 1000 g (3.65 [1.15-11.66] $p=0.028$);

cardiopulmonary reanimation (6.61 [1.80-24.24] $p=0.04$). Regarding the presence of sequelae among survivors, statistical significance in the final multivariate model was maintained: positive cervical colonization (2.80 [1.02-7.68] $p=0.046$); patent ductus arteriosus (6.96 [1.12-43.59] $p=0.038$); Apgar score ≤ 5 at 5 minutes (22.50 [2.01-251.92] $p=0.012$); birth weight ≤ 1000 g (6.09 [1.55-23.87] $p=0.010$).

Conclusions: In the present study, the risk of neonatal death increased due to the presence of chorioamnionitis, very low birth weight, Apgar score ≤ 5 at 5 minutes and the necessity for neonatal cardiopulmonary reanimation. Concerning the presence of survival with sequelae was associated with very low weight at birth, Apgar score at 5 minutes ≤ 5 , positive cervical colonization, patent ductus arteriosus.

Keywords: Premature rupture of fetal membranes, prematurity, morbidity, neonatal mortality.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	XVII
2. REFERÊNCIAL TEÓRICO	19
2.1 - Óbito neonatal e sobrevida com seqüela	29
3. OBJETIVOS	52
3.1 – Objetivo Geral	52
3.2 – Objetivos Específico	52
4. MATERIAL E MÉTODO	53
4.1 - Desenho do estudo	53
4.2 - Critérios de Inclusão	53
4.3 - Critérios de exclusão	54
4.4 - Variáveis clínico-obstétricas	55
4.5 - Variáveis neonatais	57
4.6 - Desfechos	58
4.7 - Análise estatística	59
5. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	62
6. RESULTADOS	63
6.1 -Descrição da casuística	63
6.2 - Análise da sobrevida com seqüela	67
6.2.1 - Análise multivariada dos fatores de risco para sobrevida com seqüela	70

6.3 - Análise dos casos de óbito neonatal	71
6.3.1 - Análise multivariada dos fatores de risco para óbito neonatal	75
7. DISCUSSÃO	77
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	107
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	109

“ Quando, seu moço, nasceu meu rebento
não era o momento dele rebentar
Já foi nascendo com cara de fome
E eu não tinha nem nome pra lhe dar...”

Chico Buarque de Holanda.

1. INTRODUÇÃO

A ruptura prematura pretermo das membranas amnióticas é uma complicação obstétrica observada em cerca de 3% das gestações e tem como principal repercussão o majorar das taxas de nascimentos prematuros, respondendo por até um terço desses (Mercer, 2003). O olhar atual sobre a amniorrexe remota ao termo a entende como o produto final de uma complexa e multifatorial rede de um ou mais processos patológico que podem co-existir em uma mesma paciente.

A evidência da relação estreita entre processos infecciosos e/ou inflamatórios e a ocorrência de RPPMO parece bem fundamentada por diversos trabalhos onde nem sempre é possível determinar se a ruptura das membranas ovulares levou ao processo infeccioso ou se foi se este foi o fator causal determinante da amniorrexe no pré-termo (Bendon et al., 1999; Furmam et al., 2000; Yoon et al., 2001; Romero et al., 2006).

Esse ambiente intra-uterino inóspito, com possível exposição fetal a processos inflamatórios e infecciosos, bem como ao nascimento prematuro tornam a RPPMO uma importante causa de incremento na morbi-mortalidade neonatal, e um grande desafio com o qual obstetras e neonatologistas se defrontam na atualidade.

Os avanços tecnológicos e terapêuticos no campo neonatal nos trazem ainda uma nova questão a ser considerada que é a sobrevivência de recém-nascidos egressos de gestações que tiveram com intercorrência a RPMO em idade gestacional extremamente prematura e com muito baixo peso,

agregando preocupações não somente quanto a redução das taxas de mortalidade neonatal, mas também quanto a possibilidade de seqüelas com repercussões a longo prazo sobre a qualidade de vida e saúde dessas crianças.

Ao contrário das taxas de sobrevivência que melhoraram muito nas últimas décadas, a incidência de morbidades nessa população específica de prematuros tem mostrado pouca alteração (Watts e Saigal, 2006). Os principais grupos de agravos associados à prematuridade e com factível possibilidade de comprometimento crônico compreendem: as lesões que incidem sobre o sistema nervoso central, principalmente a hemorragia intraventricular e leucomalacia periventricular; a displasia broncopulmonar e a retinopatia da prematuridade (Ward e Beachy, 2003; Rushing e Ment, 2004; Dammann et al., 2005; Hnat et al., 2005; Wilson-costello et al., 2005).

Nesse estudo procuramos apartir de uma análise retrospectiva de gestantes que tiveram diagnóstico de ruptura das membranas amnióticas avaliar a repercussão de fatores obstétricos e neonatais sobre a mortalidade neonatal e a ocorrência da seqüela entre os sobreviventes. Objetivamos trazer alguma contribuição para o melhor conhecimento científico do tema em questão colaborando assim para o aprofundamento das discussões sobre planejamento e administração de ações voltadas para a prevenção, abordagem terapêutica e reabilitação tanto ao nível coletivo quanto individual.

2. REFERÊNCIAL TEÓRICO

A ruptura prematura das membranas amnióticas (RPMO) é uma das complicações obstétricas mais comuns na prática clínica diária, ocorrendo em 4,5% a 14% das gestações antes que se inicie o trabalho de parto independente da idade gestacional, sendo responsável por 30% dos nascimentos pré-termos e contribuindo de forma substancial para o aumento da morbidade e da mortalidade neonatal (Almeida 2000; Mechurova, 2002; Moutquin, 2003; Shim et al., 2004). Outros autores ainda definem RPMO, quando o tempo transcorrido entre o momento da ocorrência a amniorrexe e o início do trabalho de parto, for maior do que 24 horas (Belfort, 1991). Quando esse evento ocorre em gestações pré-termo (RPPMO) acaba por levar ao parto prematuro e a uma série de complicações neonatais que exigem tratamento em unidade de terapia intensiva, assim como complicações maternas que exigem maior tempo de internação e maiores gastos hospitalares (Bertini et al., 2000).

A RPPMO é importante causa de mortalidade e morbidade, principalmente se associado aos seguintes eventos: um curto período de latência (período compreendido entre a amniorrexe e o início do trabalho de parto), infecção perinatal, oligodramnia, descolamento prematuro de placenta (DPP) e compressão funicular. A prevalência e a gravidade das complicações neonatais mantêm relação inversamente proporcional à idade gestacional da ocorrência da RPPMO. Mesmo como manejo conservador, 50% a 60% das pacientes com RPPMO entrarão em trabalho de parto dentro de uma semana após a amniorrexe (Bottom et al., 1999; Furman et al., 2000; Jahromi et al., 2000; Regev et al., 2003).

Várias teorias foram formuladas na tentativa de explicar os complexos mecanismos que levam a amniorrexe remota ao termo. Uma delas foi o decréscimo da concentração de colágeno da membrana amniótica centrando-se na fragilização desta, secundária a degradação da matriz colágena do corioamnio prévia ao início das contrações uterinas e ao termo (Devlieger et al., 2006). Em concordância com o exposto, estudos observaram o aumento da concentração das metaloproteinases no líquido amniótico, principalmente a 1, 8 e a 9, assim como diminuição dos inibidores tissulares das metaloproteinases 1 e 2, e aumento da atividade de outras enzimas, como as gelatinases (A e B) e collagenases em pacientes que evoluíram para ruptura prematura das membranas amnióticas prévias ao termo (Maymon et al., 2000; Arechavaleta-velasco et al., 2002; Vadillo-Ortega e Guitiérrez, 2005).

Outro fator consistentemente associado à ocorrência da RPPMO é a infecção do trato genital inferior. Segundo Vigneswaran (2000), mesmo a infecção sub-clínica do trato reprodutor tem clara relação com o desfecho amniorrexe prematura no pré-termo, particularmente em gestações mais precoces. Microorganismos responsáveis pelas vaginoses bacterianas encontram-se entre os patógenos mais comuns ligados ao trabalho de parto pré-termo (TPP), com destaque para o *Streptococcus* do grupo B (EGB), *Chlamydia Sp* e *Mycoplasma Sp* (Romero et al., 2006; Velaphi et al., 2003; Tristão et al., 2003). A patogênese envolve a ativação de macrófagos e a liberação de citocinas pró-inflamatórias, assim como a produção por parte desses agentes infecciosos de proteases, incluindo collagenases, que reduzem drasticamente a elasticidade e a resistência das membranas amnióticas, assim como o trabalho exigido para a sua ruptura (Menon e Forunato, 2004; Moore, et

al 2006). A exposição a estas substâncias por levar além de TPP, a corioamnionite, bem como a danos ao recém-nascido como displasia broncopulmonar (DBP), leucomalácia peri-ventricular (LPV) e paralisia cerebral (Gonçalves, 2004; Hagberg et al., 2005; Kallapur e Ikagami, 2006; Romero et al., 2006).

Outros fatores relacionados ao RPPMO incluem: nível socio-econômico menos favorecido, tabagismo, doença sexual transmissível, conização cervical prévia, trabalho de parto prematuro (TPP), situações obstétricas que cursem com sobre-distensão uterina (como por exemplo, ploidramnia e gestação múltipla), circlagem cervical, amniocentese e sangramento vaginal durante a gestação (Borgida et al., 2000; McElrath et al., 2000; Quintero, 2001; Steer, 2005).

Quanto ao diagnóstico de amniorrexe é eminentemente clínico, com mais de 80% dos casos confirmados baseando-se na presença de história típica com alta suspeição de perda de líquido amniótico transvaginal associado a achados ultrasonográficos compatíveis com redução do índice de líquido amniótico (ILA), seguido de documentação de saída líquido pelo orifício externo da cérvix uterina visualizado por intermédio de exame especular vaginal ou por meio de testes confirmatórios, como o teste de cristalização e o teste de nitrazina. Outras causas de perdas transvaginais (incontinência urinária, vaginite, sêmem, duchas vaginais) devem ser excluídas, em caso de dúvida diagnóstica (Almeida, 2004).

Freidman e McElin (1969) observaram uma acurácia de 93% no diagnóstico de amniorrexe, quando o teste cristalização foi associado ao teste de nitrazina. No entanto, o teste de nitrazina é susceptível a interferência de

inúmeras variáveis, a saber: presença de sangue na cavidade vaginal, sêmem, produtos anti-sépticos alcalinos ou pela presença de vaginose bacteriana. O teste de cristalização deve ser feito com coleta de amostra única obtida do fundo de saco vaginal posterior ou lateral, evitando a coleta de muco cervical, que pode induzir um resultado falso positivo. Enquanto, falsos negativos podem ser observados em casos de amniorrexe prolongada, onde a quantidade de líquido amniótico seja exígua (Bennett et al., 1993).

Em casos onde a investigação inicial se mostrou negativa para amniorrexe, mas a história clínica é de alta suspeição, a avaliação ultrasonográfica seriada pode ser de grande valia. O teste com amnioinfusão do corante índigo-carmim (1ml para 9 ml de solução salina), seguido pela observação da saída de fluido de coloração azulada pela vaginal, também pode ser um recurso propedêutico a ser utilizado (Simhan e Canavan, 2005; Mercer, 2003). Embora oligodramnia, em ausência de malformações do sistema urinário fetal ou restrição do crescimento fetal intra-uterino (CIUR), seja um sinal sugestivo de amniorrexe, o diagnóstico não pode ser firmado ou excluído isoladamente pela avaliação ultrasonográfica. Muitos estudos têm destacado a relevância da pesquisa cérvico-vaginal de fibronectina para o diagnóstico da RPPMO, mas os resultados ainda são conflitantes e pouco consistentes, ainda não sendo recomendado como rotina da investigação diagnóstica para amniorrexe (Mercer et al., 2000; Yoon et al., 2001; Lowe et al., 2004).

Uma vez confirmado o diagnóstico de RPPMO, uma série de questões obstétricas e neonatais são levantadas, dado ao aumento da incidência de complicações passíveis de ocorrência ao binômio materno-fetal em vigência do

dado agravo. No que diz respeito ao risco materno, observa-se o aumento da morbi-mortalidade secundária à infecção, aumento da incidência de cesarianas e a maior incidência de DPP, esta última com chance três vezes maior de ocorrência em alguns trabalhos (Simhan e Caravan, 2005; Kraner et al., 1997).

Mas, a complicação materna mais temida é a corioamnionite estando presente em 3 a 8% das gestações a termo (Simhan e Caravan, 2005), mas variando de 18 a 27% em casos associados à RPPMO (Ramsey e Goldenberg, 2002). O diagnóstico clínico é composto por uma série de sinais e sintomas descritos a seguir: temperatura axilar maior ou igual a 37,8 graus *celsius* e dois ou mais dos seguintes sinais e sintomas: taquicardia materna (maior que 100 batimentos por minuto), taquicardia fetal (160 batimentos por minutos), irritabilidade uterina, odor fétido do líquido amniótico, "amolecimento" uterino e leucocitose materna (leucometria maior que 15 mil células por centímetro cúbico) (Ohlsson e Wang, 1990; Keirse et al., 1993; Shalak, 2002; von Dadelszn, 2003).

Contudo, a maioria dos casos de infecção do líquido amniótico associados à RPPMO não produz sinais clínicos evidentes, sendo o diagnóstico retrospectivamente feito pela análise histopatológica da placenta e anexos (Smullian et al ., 1999; Goldenberg et al 2002; Lahra e Jeffret, 2004).

A cavidade amniótica normalmente é considerada estéril, no entanto, uso de técnicas moleculares para a detecção de bactérias, utilizando sondas de DNA, tem observado a presença destas no fluído amniótico em mais de 70% das mulheres submetida à cesariana eletiva com membranas amnióticas íntegras, bem como em pacientes que evoluíram para RPPMO, demonstrando assim, que só a presença do microorganismo não seria suficiente para levar

agravo materno ou fetal (Steel et al., 2005). Outros estudos, no entanto, parecem confrontar essa hipótese, associando a simples presença de teste de reação em cadeia de polimerase (PCR) positiva, mesmo com cultura de líquido amniótico negativa à elevação das citocinas pró-inflamatórias no mesmo grau dos pacientes com cultura positiva e corioamnionite clínica, estando dessa forma relacionada a resultado neonatal adverso (Yoon et al., 2000; Yoon et al., 2003).

A exposição do feto a processos inflamatórios e/ou infecciosos intra-uterinos podem resultar em importantes danos neonatais, principalmente em vigência de prematuridade (Jobe e Ikegami, 2001). O feto pode iniciar frente à infecção uma resposta inflamatória sistêmica, caracterizada por elevação de interleucinas no plasma, principalmente interleucina 6 (IL-6), estando sob risco aumentado de ocorrência de lesão cerebral, síndrome de angústia respiratória (SAR), sepsis, pneumonia, DBP, hemorragia intra-ventricular (HIV), enterocolite necrotizante (ENC) e LPV (Gomez et al., 1998; Dammann et al., 2005; Meyer e Zimmerman, 2002; Hagberg et al., 2005; Romero et al., 2006).

Outro fator ligado de forma indissociável a RPPMO é a prematuridade dos órgãos e sistemas fetais que responde por boa parte das morbidades fetais observadas, sendo maiores as complicações quanto mais distantes do termo ao nascimento estiver o neonato. A prematuridade complica de 7 a 10% de todos os nascimentos e é responsável por altas taxas de mortalidade perinatal, sendo decorrente de amniorrexe prematura em 25 a 40% dos casos (Mercer, 1999). Segundo Gibbs (2001), os nascimentos pré-termo somam aproximadamente 6 a 9% de todos os partos, mas é responsável por 70% de todas as mortes perinatais e metade de todas as seqüelas

neuroológicas à longo prazo. Os efeitos da prematuridade em si parecem ser mais nocivos ao feto que os provocados pela duração da ruptura das membranas amnióticas (Naef et al., 1998; Furman et al., 2001).

Dentre as condutas obstétricas de comprovado benefício e relevante impacto sobre o resultado perinatal, destaca-se o uso de corticóide antenatal. A primeira evidência da possibilidade de se intervir na maturidade pulmonar só foi obtida em 1969, por Liggins, em estudos de infusão fetal de dexametasona para a indução do trabalho de parto. O mesmo autor, três anos mais tarde, publica o primeiro estudo controlado e duplo cego do uso pré-natal de esteróides no risco de parto prematuro, encontrando redução na incidência de síndrome do desconforto respiratório (SDR) e da mortalidade em prematuros abaixo de 34 semanas, desde que tratados pelo menos 24 horas antes do nascimento (Liggins, 1972).

O uso do corticóide está associado a redução das ramificações das vias aéreas, aumento do número de glândulas e ao achatamento das células epeteliais, com conseqüente aumento do volume aéreo potencial. Observa-se, também, um relativo aumento das concentrações de colágeno e elastina no parênquima pulmonar. A indução desta resposta estruturada é modulada pela idade gestacional do feto no momento da administração (Dammann et al., 2005).

Segundo o National Institutes of Health, devido a eficácia da administração de corticóide antenatal na redução da síndrome da angústia respiratória (principal morbidade aguda relacionada à RPPMO), HIV e da mortalidade em prematuros, recomenda que este deva ser administrado em gestações com idades gestacionais entre 24 a 34 semanas. O intervalo ótimo

para que se obtenham esses benefícios parece ser máximo se o parto ocorrer 24 horas após o início do tratamento (National Institute of Health, 1995).

Crowley (2000) através de meta-análise reafirmou que o uso antenatal de corticóide diminui de forma substancial a incidência e a severidade da SDR. A mortalidade neonatal também experimentou importante redução, assim como a incidência de HIV e ENC, além de reduzir o tempo de internação desses neonatos.

Elimian et al (2003) ainda destaca a manutenção da eficácia dos benefícios do corticóide sobre a morbi-mortalidade neonatal mesmo quando o curso de tratamento antenatal proposto não é feito integralmente.

Outro evento de íntima relação com a prematuridade é a persistência do canal arterial (PCA). O ducto arterial (DA) é um vaso que conecta a circulação pulmonar e sistêmica do feto, localizando-se mais frequentemente 5 a 10 milímetros distalmente a origem artéria subclávia esquerda, ligando aorta à artéria pulmonar. Em recém-nascidos, a termo, a musculatura do DA tem configuração espiralada e é bem desenvolvida, e responde com vasoconstrição em caso elevação tensão de oxigênio. Esta se eleva com a aeração pulmonar advinda do nascimento deflagrando vigorosa contração muscular do DA. O DA é nutrido por um plexo vascular, o *vasa vasorum*. Com a contração mantida, a musculatura vai se hipertrofiando, praticamente dobrando sua espessura, gerando um desequilíbrio entre aporte de sangue oferecido pelo *vasa vasorum* e sua atuais necessidades, conduzindo a um estado hipóxia intramuscular, que parece ter um papel crucial no mecanismo de fechamento permanente dessa estrutura. O fechamento funcional do DA, em neonatos a termo, dá-se em média com 12 a 15 horas de vida, na maioria dos casos (Clyman et al., 1999)

Em recém-nascidos prematuros, a maturação do DA fetal ainda não se completou, já que só no terceiro trimestre da gravidez a musculatura torna-se mais desenvolvida, menos sensível as prostaglandinas circulantes, as quais são produzidas pela placenta, pulmões fetal, e localmente pelo próprio DA, e ao óxido nítrico endógeno. A ausência dessas adaptações está diretamente envolvida na patência do DA nos neonatos prematuros (Markham, 2006)

O uso de surfactante nos recém-nascidos com síndrome da membrana hialina, permite a melhoria do comprometimento respiratório relacionado a estes casos, porém conduz a uma queda rápida da pressão da artéria pulmonar, facilitando o *shunt* esquerdo-direito através do canal arterial. Pode ser observada piora da função pulmonar e troca gasosa, em nos primeiros dias de vida em função do canal arterial e não da doença respiratória propriamente dita. Dessa maneira, os recém-nascidos com PCA poderão precisar de ventilação mecânica por um período mais prolongado, o que acaba por aumentar o risco destes desenvolverem co-morbidades neonatais (Oliveira, 2002).

O diagnóstico de certeza de PCA deve ser feito com ecocardiograma com Doppler para avaliar o *shunt* pelo canal, demonstrando também o grau de dilatação atrial e o comprometimento da função miocárdica. O raio-X de tórax pode evidenciar cardiomegalia e/ou congestão pulmonar em fase mais tardia do agravo (Evan et al., 2004). O diagnóstico e o tratamento precoce da PCA contribuem para a redução da morbidade e mortalidade neonatais. O tratamento, na maior parte das vezes, consiste na administração de diuréticos e indometacina venosa e restrição hídrica com avaliação ecocardiográfica seriada para avaliação do sucesso da terapêutica. O tratamento cirúrgico

parece restrito aos casos em que há contra-indicação ao uso da indometacina (HIV grau III ou mais grave, comprometimento da função renal ou sangramento ativo) – (Bell e Acarregui, 2001; Koehne et al., 2003; Cooke et al., 2003; Fowley, 2004).

O uso de antibióticos na RPPMO é assunto de grande interesse na abordagem clínica cotidiana. A antibioticoprofilaxia com cobertura para o *Streptococcus* do grupo B a fim de prevenir a transmissão vertical é uma conduta bem sedimentada, tendo sido sugeridos vários protocolos utilizando antibióticos de amplo espectro, durante o trabalho de parto ou previamente a intervenção cirúrgica em caso de cesareanas eletivas (McKenna e Iams, 1998; Schrag et al., 2000; Wendel et al., 2002; Velaphi et al., 2003). Muitos questionamentos são levantados, no entanto, quanto à terapia antibiótica adjuvante no manejo da RPPMO, que teria como principal objetivo a prevenção da ascensão à decídua de microrganismos patogênicos oriundos do trato genital inferior, reduzindo, dessa forma, as taxas de infecção neonatal e as morbidades idade gestacional dependentes, por prolongar a gestação (Mercer, 2003). As controvérsias giram em torno de quais antibióticos usarem, por quanto tempo, de seu real impacto sobre a morbi-mortalidade, seu papel na seleção de germes resistentes.

Mercer et al (1997) realizaram estudo duplo cego randomizado e controlado, com 614 mulheres com diagnóstico de RPPMO entre 24 e 32 semanas de gestação, nas quais foram administradas ampicilina e eritromicina por 48 horas, seguidos de amoxicilina e eritromicina por 5 dias, sendo observado redução das taxas de mortalidade neonatal, corioamnionite, doenças respiratórias, HIV grave, ENC e sepse neonatal. Em concordância ao

exposto, Kenyon et al (2004) demonstraram por meio de revisão sistemática com de 5000 gestantes que o uso regular de antibiótico durante a RPPMO estava associado: ao aumento do período de latência, redução da mortalidade materna (infecção e corioamnionite) e morbi-mortalidade neonatal, enquanto a mortalidade perinatal não se mostrou significativamente afetada. Outro dado oriundo do referido estudo, fala sobre a escolha do antibiótico a ser utilizando, onde as penicilinas e a eritromicina foram os que se relacionaram aos efeitos benéficos acima citados, enquanto a associação amoxicilina com clavulanato mostrou correlação com aumento da incidência de ENC.

Percebe-se, a partir desta breve revisão da literatura, que a RPPMO aparece de forma consistente com uma entidade mórbida de importante repercussão sobre o binômio materno-fetal, não só pela sua expressiva prevalência, mas pela íntima relação entre seus fatores etiopatológicos e agravos ligados a sua ocorrência e o dano neonatal a curto e longo prazos, além do aumento das taxas de mortalidade nos períodos perinatal e neonatal.

2.1 - Óbito neonatal e sobrevida com seqüela

Dos 130 milhões milhões de nascimentos ocorridos a cada ano no mundo, em torno de 4 milhões evoluem para óbito nas primeiras quatro semanas de vida. Um número de similar magnitude morre ainda intra-útero no curso do último trimestre de gestação. Estimativa do ano 2000, demonstraram que 38% das mortes em crianças menores de 5 ano foram no primeiro mês de vida, com uma tendência ascendente de progressão da taxa de mortalidade neonatal precoce, que era de 23% em 1980 e chegou a 28% no ano 2000, num total de 3 milhões de mortes. A maior parte desses óbitos (99%) ocorre em

países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento. Esses números talvez ainda não traduzam a real dimensão desse grave problema de saúde pública, visto que em muitos desses países, sobretudo os mais pobres, a sub-notificação do óbito ou mesmo registro prévio ao sepultamento são condições freqüentes (Zuspan e Aahman, 2005).

Em média dois terços dos óbitos neonatais ocorrem na África e no sudeste asiático. Em valores absolutos os países do sul da Ásia assumem o maior número de perdas neonatais, com destaque para a Índia que isoladamente contribui com um quarto desses óbitos (UNICEF, 2004; WHO, 1996).

Segundo Lawn (2005) uma realidade conflitante aparece como uma constante, que é o fato dos menores índices de informação sobre os óbitos neonatais e acesso a intervenções eficazes na prevenção serem observadas nos países com maiores taxas de mortalidade neonatal.

A mortalidade neonatal tem se configurado como crescente preocupação para a saúde pública no Brasil desde os anos 90, quando passou a ser o principal componente da mortalidade infantil. A taxa de mortalidade neonatal vem se mantendo estabilizada em níveis elevados, com pouca modificação do componente neonatal precoce, ocupando papel importante na taxa de mortalidade infantil no país. (Szwarcwald et al., 1997; Ministério da Saúde, 1998; Liljestrand, 1999; Maranhão et al., 1999).

Sabe-se que, à medida que são reduzidas as mortes no período neonatal tardio, há uma concentração de óbitos na primeira semana e predominantemente nas primeiras horas de vida, estabelecendo-se uma relação cada vez mais estreita com a assistência de saúde dispensada à

gestante e ao recém-nascido durante o período pré-parto, parto e atendimento imediato à criança no nascimento e berçário (Laurenti e Buchalla, 1997; Leal e Szwarzwald, 1997). A redução da mortalidade nos período neonatal e perinatal tem sido mais difícil e lenta do que a da mortalidade pós-neonatal, já que esta última é mais vulnerável às melhorias globais da condição de vida e às intervenções do setor de saúde.

A mortalidade neonatal é determinada, em geral, por dois grandes grupos de afecções que compreendem as malformações congênitas e as ditas causas perinatais, como destaque para o baixo peso ao nascer, prematuridade, problemas relacionados ao parto (principalmente de natureza hipóxica), precariedade nos serviços de saúde de pré-natal e parto e a qualidade da assistência neonatal. Essas causas apontam para relações complexas existentes entre uma condição geral de vida e os padrões de práticas de saúde e acesso a serviços (Victoria et al., 2000; Machado e Hill, 2003).

A prematuridade extrema e muito baixo peso representam um desafio tanto do ponto de vista obstétrico com neonatal. Embora seja verdadeiro que as taxas de sobrevida e morbidade piorem com decréscimo da idade gestacional ao parto, os resultados de gestações que culminam com término remoto ao termo continuam a exibir melhora evolutiva no âmbito neonatal (Roth et al., 1995). El-Metwally et al (2000), em amplo estudo retrospectivo estudaram a sobrevida de em prematuros nos anos 90, e encontraram taxas de 0,8%, 34%, 49% e 76 % entre recém-nascidos de 22, 23, 24 e 25 semanas, respectivamente. Chien et al (2001), em concordância, apontaram na última metade da década de 90, uma taxa de sobrevida de 14% entre os nascidos com 22 semanas e 76% entre neonatos nascidos 25 semanas.

A questão do aumento da sobrevida nesta população específica que guarda em si tantas singularidades e peculiaridades traz outra importante questão à tona, no que diz respeito à presença de lesões a curto e longo prazo entre os egressos de gestações que tiveram seu término prematuro. Nesse olhar atual a simples determinação da taxa de mortalidade entre esse segmento não parece mais ser um indicador de êxito, erguendo-se com capital importância não só o estudo da sobrevida, mas também da severidade das seqüelas correlatas ao nascimento pré-termo (Watts e Saigal, 2006).

A elevada freqüência de associação entre a RPMO e a prematuridade é um problema de saúde pública dado o pronunciado aumento do risco de ocorrência de morbidades que podem gerar danos permanentes com repercussão a longo prazo nesses recém-nascidos prematuros, sendo as mais prevalentes nesta população: HIV, BDP, LCV, retinopatia da prematuridade (ROP). Cada uma destas morbidades guarda estreita relação com aspectos etiopatológicos determinantes e intercorrências relacionadas à RPPMO, bem como com a imaturidade de boa parte de órgãos e sistemas desses recém-nascidos pré-termos (Hnat et al., 2005; Dammann et al., 2005; Greenough, 2006; Okumura et al., 1999).

A retinopatia da prematuridade é a principal causa de cegueira em países desenvolvidos e em desenvolvimento, tal fato parece ser um reflexo do aumento da sobrevida de fetos de prematuridade extrema e muito baixo peso fruto dos aprimoramentos terapêuticos na área de suporte intensivo neonatal (Smith, 2003).

Foi primeiramente descrita, em 1942, por Terry, sendo chamada inicialmente de fibrodisplasia retrolental, baseando-se nos achados patológicos

encontrados em casos de doença avançada, acreditava-se que o desequilíbrio inicial fosse um crescimento excessivo do tecido conjuntivo embrionário atrás do cristalino (Friendly, 1999). Owens e Owens, em 1949, ao examinarem recém-nascidos prematuros e não encontrarem anormalidade no sistema hialóide, concluíram que a afecção desenvolver-se-ia no período pós-natal. Só em 1951, Heath, introduz o termo retinopatia da prematuridade identificando precisamente o ponto de partida dos processos patológicos (Friendly, 1999).

No início dos anos 50, muitos pesquisadores sugeriram que o excesso de oxigênio estava associado com a causa da ROP. A epidemia de ROP ocorrida nas décadas de 40 e 50 associadas ao uso irrestrito de oxigênio foi seguida por um período de baixa incidência durante o qual o oxigênio suplementar foi acentuadamente reduzido. Estudos posteriores mostram, no entanto, que o uso restrito de oxigênio resultou num aumento de incidência de paralisia cerebral e mortalidade (Avery e Oppenheimer, 1960; McDoInald, 1963). Além do oxigênio, outros fatores foram associados à ROP, como por exemplo, os baixos níveis de vitamina E observados nos recém-nascidos (Johnson et al., 1995). Atualmente, os fatores prognósticos de maior expressividade quanto à ocorrência de ROP parecem ser o peso ao nascer e a idade gestacional (Hutchinson et al., 2003; Tasman et al., 2006; Yanovitch et al., 2006).

A prematuridade afeta o desenvolvimento visual de duas formas. Primeiro, com a exteriorização prematura que retira o sistema visual do ambiente intra-uterino durante um período de rápida maturação. Este sistema visual imaturo é precocemente exposto à estimulação visual e há deficiência nutricional, decorrente da interrupção da transferência de nutrientes essenciais,

via circulação útero-placentária. Segundo, pela própria imaturidade expressa de forma mais ampla pelos demais sistemas orgânicos, que expõem esses recém-nascidos a uma série de condições mórbidas que podem aumentar o risco para um comprometimento visual permanente (Birch e O'connor, 2002). Mais recentemente, aventou-se o papel da exposição da luz no deflagrar dos eventos fisiopatológicos que levariam ao dano visual nos pré-termos. Um ensaio clínico prospectivo da eficácia da redução da exposição luminosa, na referida população, para a prevenção da ROP não mostrou, contudo, redução da incidência desta (Reynolds et al., 1998).

O desenvolvimento dos vasos retinianos começa durante o quarto mês de gestação. Dessa maneira, recém-nascidos prematuros têm suas retinas incompletamente vascularizadas, com uma zona periférica avascular, já que o desenvolvimento vascular segue um gradiente centro-periférico, a extensão dessa área é dependente da idade gestacional. Após o nascimento desses pré-termos, observa-se um retardo no desenvolvimento dos vasos retinianos que deveria ocorrer intra-útero (fase I). Num segundo momento, observa-se um processo de neovascularização hipóxico-induzido (fase II), que ocorre por volta da trigésima segunda à trigésima quarta semana pós-concepcional, sendo esta fase muito semelhante a outras desordens proliferativas que acometem a retina (Smith, 2003). O estímulo hipóxico leva a liberação de uma série de citocinas que responde pela neovascularização observada nesse período, tais como o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) (Plate et al., 1992; Kim et al., 1993). Em modelos animais, observa-se uma relação temporal entre a VEGF e a ROP, isto é, a hipóxia retiniana estimula a liberação VEGF antes do desenvolvimento da neovascularização. A inibição da VEGF diminui o processo

de neovascularização (Robinson et al., 1996; Aiello et al., 1995), e também se observa concentrações elevadas desta substância na retina dos pacientes com ROP (Young et al., 1997), concordante com estudos realizados em animais, mostrando o papel crucial dessa citocina na neovascularização ocular (Penn et al., 1994; McLeod e Luty, 1996).

O desenvolvimento normal vascular também é VEGF dependente, embora existam outros mediadores bioquímicos envolvidos nesse processo. Na fase I, a hiperóxia inibe a ação da VEGF. Após o nascimento prematuro, a suplementação de oxigênio interfere com o desenvolvimento vascular VEGF-dirigido. Em modelos experimentais de ROP utilizando ratos e camundongos, a hiperóxia causa cessão do crescimento vascular através de supressão do RNA mensageiro VEGF, determinando a ausência da onda de pico fisiológica de VEGF que levaria ao crescimento vascular normal e ordenado (Pierce et al., 1996; Alon et al., 1995).

Outro fator que parece ter destaque na retinopatia da prematuridade é o fator crescimento semelhante à insulina (IGF-1). Smith (2004) observou redução dos níveis séricos de IGF-1 em recém-nascidos prematuros com ROP quando pareados com recém-nascidos da mesma idade gestacional sem a afecção. Em recém-nascidos muito prematuros, o déficit de IGF-1, que em condições fisiológicas seria provido pela placenta e pelo fluido amniótico, colabora para interrupção do crescimento vascular, visto que esta é necessária para a correta sinalização do VEGF na tarefa de deflagrar o crescimento e manutenção vascular endotelial (Hellstrom et al., 2001). Sugere-se, que a reposição da IGF-1 poderia ter um efeito preventivo sobre a ocorrência da ROP, no entanto, outros estudos ainda são necessários para suportarem de

forma conclusiva esta hipótese. (Tasman et al., 2006).

Esses vasos recém-formados são surpreendentemente anormais, com grande fragilidade, facilmente extravazando plasma e sangue. A organização de hemorragias e exsudatos levam a formação de membranas na retina e no vítreo e ao deslocamento da retina. Alterações cicatriciais começam a desenvolver-se por volta do sexto mês de vida, a tração temporal dos vasos temporais é comumente observada. A reprodução de tecido fibroso retrolental produz leucoria e processos ciliares visíveis que se tornam alongados por meio de tração. Em casos mais graves, as sinéquias periféricas anteriores e o fechamento do ângulo pelo movimento para frente do diafragma da íris do cristalino resultam em glaucoma. Olhos afetados de forma mais severa tornam-se microftálmicos, amolecidos e atróficos (Friendly, 1999).

Smith e Tasman (2003), em estudo retrospectivo, avaliaram pacientes com história prévia de ROP, nascido entre 1946 e 1964, período onde não havia um tratamento consistente para essa afecção, encontrando um número expressivo de olhos com acometimento tardio relacionado à ROP (76 dos 86 estudados [88.4%]), com destaque para o descolamento de retina em 22% dos casos, erro de refração em 43 dos 86 casos estudados, sendo 90% deles miopia, num grau que variava de $-0,5$ à -22 dioptria, com valor médio de $-5,71$. Trinta e dois por cento tinham grau de miopia superior a -6 .

Uma fonte de grande preocupação na assistência do neonato prematuro, sobretudo quando associado a baixo peso ao nascimento e/ou outras condições adversas como asfixia, toco-traumatismo e processos infecciosos e inflamatórios é o comprometimento do sistema nervoso central. Dentre os vários insultos a leucomalácia periventricular permanece como

sendo a maior causa de seqüela neurológica em recém-nascidos pretermo (Okumura et al., 1999).

A leucomalacia peri-ventricular pode ser definida como uma agressão à substância branca cerebral, que se divide em dois estágios patológicos, a saber: o primeiro, agudo, caracterizando-se por múltiplas áreas de necrose de caseificação, associada a congestão vascular e ptéquias hemorrágicas. A segunda fase (estágio crônico) inicia-se duas semanas após o insulto inicial da substância branca, quando as zonas necróticas degeneram e dão origem às múltiplas lesões císticas peri-ventriculares. Em torno do terceiro mês após a injúria inicial, os cistos são reabsorvidos dando lugar a uma área de cicatriz glial (Hamrick et al., 2004). O diagnóstico da LCV pode ser dado por avaliação ultrasonográfica transfontanela ou por ressonância nuclear magnética, idealmente iniciando se a investigação até a segunda semana de vida, já que o período de transição entre o primeiro e o segundo estágios, se dá entre a segunda e a sexta semana pós nascimento (Bejar, 1998).

Parecem bem sedimentados os seguintes fatores, ditos de risco para a ocorrência de LCV: a prematuridade, a asfixia, o muito baixo peso ao nascer, sepses, distúrbios ventilatórios que requerem ventilação mecânica, corioamnionite, e alguns estudos ainda apontam a própria ocorrência da RPMO como um fator de risco isolado a ser considerado (Bejar, 1988; Perlman et al., 1996; Gomez, 1998; Alexander, 1998; Dammann et al., 1997; Murata et al., 2005).

Ancel e colaboradores (2005) analisaram 1902 recém-nascidos prematuros, de idade gestacional entre 22 e 32 semanas pós concepcional, em 9 regiões distintas da França que receberam cuidados em unidade de

tratamento intensivos e tiveram diagnósticos prévios de HIV e/ou LCV, comparando-os quanto a risco de ocorrência desses agravos a diversos fatores tais como: hipertensão materna, CIUR, RPMO, corioamnionite e outros fatores relacionados ao desencadeamento de parto prematuro. E concluíram que tanto o risco para LCV como para HIV grau III e IV foi maior em recém-nascidos egresso de gestações que cursaram com RPMO, principalmente se associado a um período curto de latência (menor que 24 horas). E associaram esse achado, a possível ascensão de infecção intra-uterina (ainda que sub-clínica) e a resposta inflamatória a ela relacionada, baseando-se em estudos que correlacionam RPMO principalmente a processos inflamatórios/infecciosos (Kimberlin e Andrews, 1998; Wharton et al., 2004; Jesen et al., 2003).

Após a instalação de um processo de um processo infeccioso intra-uterino a chance de ocorrência de LCV está aumentada (Dammann e Leviton, 1997; Yoon et al., 1997). Reações inflamatórias não somente agravam a injúria neuronal após um processo isquêmico, com também podem causar dano direto ao tecido cerebral imaturo. Tal fato deve-se tanto a hipoperfusão cerebral secundária a um processo de descentralização circulatória quanto por lesão direta da endotoxina no tecido cerebral. Jesen e colaboradores (2003) apontam em seu estudo sobre dano cerebral perinatal que um dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na lesão neuronal causada pelos eventos inflamatórios/infecciosos está relacionado a uma resposta apoptótica dos progenitores dos oligodendrócitos às citocinas pró-inflamatórias. Em concordância ao exposto, Deguchi (1996), observa em seu estudo uma relação direta entre o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e LPV, encontrando níveis elevados desta citocina no sistema nervoso central de neonatos com idade

gestacional entre 20 e 40 semanas, com a referida afecção. Níveis elevados de IL-18 em sangue de cordão em recém-nascidos pré-termos estão associados a aumento de incidência de LCV e paralisia cerebral (Minagawa et al.,2002). Esta mesma citocina também está aumentada no fluido amniótico em caso de invasão microbiana da cavidade amniótica e trabalho de parto prematuro, sendo variável sua concentração quando a população estudada é a de pacientes com RPMO com período de latência maior que sete dias, no entanto tende a ser mais elevada nesta última condição.

Jacobson e colaboradores (2003), ainda relacionaram a colonização microbiana intra-amniótica à elevação dos níveis de IL-6 e IL-8 em gestações abaixo de 34 semanas. De fato, mais de 50 citocinas estão relacionadas ao trabalho de parto prematuro/RPMO, no entanto pouco se sabe sobre o papel dessas proteínas e como elas interagem para desencadear os referidos desfechos, estabelecendo-se assim uma forte associação entre trabalho de parto prematuro, invasão bacteriana intra-uterina, RPMO e o desencadeamento de processos inflamatórios que podem aumentar a morbidade perinatal. (Gomez,1997; Athayde,1999; Keelan, 2003; Okumura, 1999; Hagberg, 2005).

As manifestações clínicas observadas nos neonatos prematuros com LCV podem ser discretas variando de fraqueza ou tônus muscular alterado envolvendo predominantemente a extremidades inferiores. As seqüelas a longo prazo incluem diplegia espástica e comprometimento visual ocasional relacionado com o envolvimento das radiações ópticas (Hill e Volpe,1999). Spinillo (1995), num estudo observacional prospectivo, avaliou o impacto da RPMO sobre o desenvolvimento neurológico em recém-nascidos com idade gestacional pós-concepcional entre 24 e 34 semanas, comparando-os com um

grupo-controle composto por população com idade gestacional semelhante, mas egressos de gestações com membranas amnióticas intactas. O resultado obtido demonstrou que a coorte de nascidos após RPMO com período de latência prolongado eram de alto risco para ocorrência de lesão neurológica grave (relacionados tanto a HIV quanto a LCV) e subsequente déficit neurológico severo após o período de dois anos de seguimento.

Outro importante agravo com possibilidade de repercussão neurológica a longo prazo é a HIV. Acomete aproximadamente um terço dos neonatos nascidos com idade gestacional igual ou inferior a 32 semanas. Em neonatos mais prematuros a incidência é ainda maior, chegando a 50% entre aqueles com 25 semanas (Levene, 2005). Mantém, dessa forma, uma relação inversamente proporcional, com a idade gestacional e com o peso ao nascimento, tal fato explica-se pela imaturidade da matriz germinal (Amielson-tison e Korobkin, 1995). A matriz germinal sub-ependimária é uma matriz vascular que serve de base no desenvolvimento das células gliais, as quais migram pelo cérebro para dar origem aos astrócitos e oligodentrócitos maduros. A matriz sub-ependimária varia gradualmente envolvendo à medida que se completa divisão celular, entre a 33^ae a 34^a semana de gestação. Assim, torna-se consideravelmente menos habitual a ocorrência desse agravo em recém-nascidos acima de 34 semanas (Papile et al., 1978; Levene, 2005).

A patogênese da HIV é multifatorial e consiste de uma combinação de fatores intravasculares, vasculares e extravasculares. A importância de fatores individuais pode variar em diferentes situações. Os fatores intravasculares envolvem principalmente a regulação da perfusão cerebral dentro da frágil vascularização da matriz germinativa. Os fatores vasculares dizem respeito à

fragilidade dos vasos da matriz e sua particular vulnerabilidade à injúria hipóxico-isquêmica. Fatores extravasculares envolvem os tecidos de sustentação da matrizependimária, atividade fibrinolítica excessiva e a diminuição da pressão tissular pós-natal. O processo patológico primário está centrado no dano da rede capilar da matriz germinal, a qual predispõe ao subsequente extravasamento de sangue no tecido circunjacente. A razão para a especial fragilidade desses capilares no recém-nascido pré-termo situa-se no fato de que a matriz germinal subependimal prover uma pobre rede de sustentação para os vasos que nela percorrem, acrescentando-se a isso, a própria anatomia venosa local predispõem a estase e congestão aumentando a susceptibilidade à ruptura com o aumento da pressão intravascular. Ressalta-se, ainda, a deficiente auto-regulação vascular observada antes da 32ª semana de gestação (Volpe e Hill, 1999).

Diversos estudos recentes têm demonstrado o papel dos fatores antenatais na gênese da HIV, destacando-se tanto o papel da RPPMO, dado sua íntima relação com processos inflamatórios e infecciosos, bem como da própria corioamnionite, tanto clínica quanto aquela apenas de expressão histológica (Hitti et al., 2001; Locatelli et al., 2005; Ancel et al., 2005; Graham et al., 2004).

Romero et al (2001) destaca o papel da importância da lesão cerebral infecto-induzida, desenrolada pela ativação da cascata de citocinas pró-inflamatórias. Dentre elas destaca-se o papel da IL-6, uma dos partícipes da resposta inflamatória em vigência de infecção corioamniótica, sendo apontada por Martinez et al (1998), como um bom preditor de HIV neonatal. O aumento da bioviabilidade das citocinas inflamatórias durante a vida fetal, apresenta o

potencial de desencadeado der uma resposta sistêmica semelhante à evidenciada na sepse do adulto (Rangel-Frausto et al., 1995), podendo esta ser lesiva ao leito vascular frágil da matriz germinal principalmente nos pré-termos.

Os métodos diagnósticos por imagem mais freqüentemente usados são: a tomografia computadorizada, a ressonância magnética de crânio e a ultrasonografia transfontanela. Este último, dada a sua praticidade de execução, baixo custo, boa sensibilidade e especificidade, a exceção para as coleções de pequena monta, principalmente nos ventrículos laterais, tornou-se o exame mais comumente usado em nosso meio.

Em aproximadamente 40% dos casos de HIV é bilateral com discreta predominância do lado esquerdo nos casos unilaterais. O sangramento dentro da substância branca ocorre em 15% dos neonatos com diagnóstico prévio de HIV (Levene, 2005). Estudos *pós-mortem* tem demonstrado que coágulos na matriz germinal causam obstrução das veias terminais e congestão venosa da substância branca, progressivamente reduzindo o fluxo sanguíneo e eventualmente podendo levar a um infarto venoso (Volpe, 2001).

Papile et al (1978) propuseram um esquema de gradação para quantificar a extensão da lesão e estimar o prognóstico, a saber:

- Grau I: o sangramento está confinado à região da matriz germinativa subependimal ou preenche os ventrículos em menos de 10%;
- Grau II: o sangramento é intra-ventricular com preenchimento dos ventrículos em 10-50%;
- Grau III: o sangramento é intra-ventricular com preenchimento dos ventrículos em mais de 50%, associadas à dilatação ventricular;

- Grau IV: grau III + sangramento intra-parenquimatoso.

Os principais mecanismos de lesão cerebral, ligados à ocorrência da HIV são a hidrocefalia pós-hemorrágica e o infarto hemorrágico peri-ventricular. Outras formas de dano neuronal associada a esta afecção seriam de origem hipóxico-isquêmica prévio (LCV, necrose de tronco cerebral, etc.); por aumento agudo da pressão intracraniana secundária a hemorragia volumosa; destruição da matriz germinativa com seus precursores gliais e isquemia focal, possivelmente ligada a vasoespamos (Hill e Volpe, 1999).

Ventriculomegalia e hidrocefalia ocorrem comumente após HIV de grande monta (graus III ou IV). A hidrocefalia comunicante está relacionada à reabsorção deficiente do líquido cérebro-espinhal (LCR) seja por bloqueio da reabsorção nos pequeno vilos aracnóides devido a fragmentos particulados no LCR pós-HIV, seja por bloqueio do fluxo liquórico ao nível do aqueduto de Sylvius devido a coágulos sangüíneos ou a outros fragmentos intra-ventriculares; ou por arcnóidite obliterativa na fossa posterior (Hill et al., 1984). Ventriculomegalia pós-HIV pode resolver-se espontaneamente após dias ou meses em aproximadamente 50% dos casos. Nos demais casos, há necessidade punções lombares seriadas ou drenagem cirúrgica permanente. O sangue intra-ventricular pode contribuir para a necrose peri-ventricular através da liberação de substância vasoativas como o ácido láctico ou o potássio oriundo de eritrócitos hemolizados (Hill e Volpe, 1999).

Mas, a condição com maior risco de resultado adverso é o envolvimento parenquimatoso ventricular, sendo a paralisia cerebral (PC) a mais temida desses resultados. de Vries et al (1998), estudaram 1625 recém-

nascidos pré-termo, dos quais 67% dos que tiveram diagnóstico de hemorragia parenquimatosa unilateral tiveram PC, mais comumente hemiplagia espástica. Blackman et al., (1991), relataram uma incidência de 80% de PC em pacientes que tiveram comprometimento parenquimatoso por infarto venoso, e apenas 19% tinham déficit cognitivo moderado à grave.

Pinto-Martins et al (1999), em estudo de seguimento de recém-nascidos pré-termos com muito baixo peso até nove anos de idade, não observaram queda no desenvolvimento motor ou cognitivo entre a população estudada e que tiveram diagnóstico ultrasonográfico de HIV. No entanto, quando a lesão ultrasonográfica estudada era de origem parenquimatosa ou havia presença de ventriculomegalia observou-se forte correlação com pobre desenvolvimento motor.

A DBP é uma doença pulmonar crônica que ocorre mais comumente em recém-nascidos prematuros que necessitaram de ventilação mecânica e oxigenioterapia suplementar, mas também podem acometer pacientes com doença pulmonar inicial oligossintomática (Jobe, 1999). A introdução do uso pré-natal de corticóide, tratamento com surfactante, novas estratégias de ventilação, abordagem agressiva do ducto arterioso patente, melhora da terapia nutricional e de outros tratamentos, resultaram na otimização da evolução clínica e dos resultados perinatais, desses neonatos com SDR, nos últimos 40 anos (Charafeddine et al., 1999; Rojas et al., 1995).

A incidência média da DBP, não sofreu grande alteração na última década, com uma ampla variação na literatura, entre 3% a 30% em recém-nascidos com peso ao nascimento de 500 a 1000 gramas (Lemons et al., 2001; Smith et al., 2005). Esta ampla variação pode ser resultado de diferentes bases

populacionais usadas para calcular a incidência (se o denominador, por exemplo, representa todos os recém-nascidos prematuros ou só aqueles a partir de determinado peso, ou ainda, só aqueles que foram ventilados), a diferenças institucionais e, sobretudo, as múltiplas definições utilizadas para caracterizar os casos (Bancalari et al., 2002).

Descrita pela primeira vez por Northway et al. em 1967, foi associada tradicionalmente com a persistência de sinais e/ou sintomas respiratórios, a necessidade de suplementação com oxigênio para tratamento da hipoxemia e a anormalidades à avaliação radiográfica torácica (sinais hiperinsuflação e heterogenicidade do parênquima pulmonar, com discreta à acentuada alterações da densidade pulmonar diretamente associada à gravidade do caso) persistentes após a 36ª semana de idade pós-menstrual corrigida (Bancalari et al., 1979; Bancalari et al., 2003). Nestas formas mais graves inicialmente descritas, os principais achados histológicos relatados e associados por muitos anos a DBP, foram a presença de alterações fibroproliferativas com áreas de enfisema e atelectasia (Bland, 2005).

Mas, se a incidência da DBP não sofreu expressiva alteração nas últimas décadas, a severidade das alterações nelas encontradas certamente passou por mudanças significativas, tanto no âmbito clínico como laboratorial, sendo observado o surgimento de uma "nova" forma de DPB, como consequência direta dos avanços na abordagem terapêutica neonatal (Smith et al., 2005). Nesta "nova" condição, observa-se ausência ou mínimos sinais da síndrome de desconforto respiratório, mas subseqüentemente desenvolve-se uma dependência de oxigênio e suporte ventilatório, dentro das duas primeiras semanas de vida (Speer, 2003), e de uma forma geral, esses pacientes não

foram expostos a altas concentrações de oxigênio, nem a altas pressões volumétricas, dois dos principais elementos envolvidos na patogênese da DBP em sua descrição inicial.

A evolução clínica nesses casos tende a ser lenta, mas progressiva, rumo à melhora da função pulmonar e dos exames de imagem com a terapia adequada. Poucos pacientes, usualmente com doença mais grave, evoluem com falência respiratória progressiva e óbito, como consequência de dano pulmonar mais extenso e hipertensão pulmonar que pode resultar em *cor-pulmonale* (Bancalari et al., 2003).

Do ponto de vista histopatológico, não se nota mais a exuberância das lesões fibroproliferativas, sendo atualmente a doença predominantemente definida pela descontinuidade do crescimento pulmonar distal, tanto alveolar (alvéolos em menor número e maiores em tamanho, indicando interferência na septação a despeito do aumento do tecido elástico) quanto vascular (Jobe, 1999; Coalson, 2000; Thibeault et al., 2000; Kinsella et al., 2006).

Quanto à patogênese da DBP, pode se dizer que múltiplos fatores em associação ou isolados podem estar implicados na gênese dessa importante afecção. Dentre esses, o papel da toxicidade do oxigênio foi o primeiro a despertar interesse (Northway et al., 1967), sendo associado ao aumento da produção de radicais livres, os quais podem destruir as frágeis defesas anti-oxidantes do recém-nascido, principalmente se prematuro, onde os sistemas enzimáticos anti-oxidantes ainda são deficientes e os níveis de vitamina C e E são baixos, aumentando a vulnerabilidade à ação tóxica do oxigênio (Kraybill et al., 1989; Saugstad, 2005; Speer, 2006). Destaca-se, ainda o papel da hiperóxia como um forte e independente indutor de vários mediadores envolvidos na

inflamação pulmonar (Wagenaar et al., 2004; Rozycki et al., 2002).

Wagenaar e colaboradores (2004) demonstraram em seu estudo, utilizando ratos prematuros no estágio sacular de desenvolvimento pulmonar, que quando estes eram submetidos à hiperóxia prolongada, todo o complexo orquestramento de genes envolvidos na inflamação, *turnover* da matriz extracelular, coagulação e outros eventos era afetado. A maioria dos genes considerados pro-inflamatórios sofreu *up-regulation*, enquanto receptores VEGF sofreram *down-regulation* frente ao estresse oxidativo. Esses achados estão relacionados a um aumento do influxo de células inflamatórias, principalmente macrófagos no tecido pulmonar.

A ventilação mecânica é particularmente danosa ao pulmão do prematuro (Speer, 2006). O uso de ventilação mecânica em animais pré-termo demonstrou que a sobre-distensão dos pulmões causa dano a elementos estruturais e estimula a liberação de mediadores pró-inflamatórios, com subsequente influxo de leucócitos (Albertine et al., 1999; Tremblay et al., 1997). Entretanto, certas estratégias ventilatórias parecem ser mais lesivas que outras. Um exemplo disso, em um modelo animal utilizando ratos, alto volume ventilatório com zero de pressão positiva expiratória final (PEEP) relacionou-se a maior produção e liberação de citocinas inflamatórias quando comparado a um volume ventilatório moderado com PEEP mais alto, o qual permite maior estabilização alveolar (Muscedere et al., 1994).

Dessa forma, o desenvolvimento de estratégias de ventilação e exposição ao oxigênio que minimizam lesões pulmonares torna-se prioridade para um melhor desfecho perinatal (Gonçalves, 2004). Segundo van Marter e colaboradores (2000), evitar intubação e o uso da pressão aérea positiva

contínua (CPAP) permitiu uma redução na incidência de DBP. Para outros autores, como Narendran et al. (2003) e Latini et al. (2003), o uso de CPAP reduz a necessidade de intubação traqueal, bem como o tempo de ventilação mecânica e o uso de esteróide pós-natal.

Dados epidemiológicos também sugerem forte associação entre DPB e corioamnionite (Gomez et al., 1998; Speer, 2004; Kinsella et al., 2006; Bancalari et al., 2003). Corioamnionite com expressão apenas histológica é muito freqüente entre recém-nascidos egressos de gestações que cursaram com RPMO e trabalho de parto prematuro (Jobe, 2003). Jobe et al. (2001) expuseram em seu estudo que a inflamação e a infecção que resultam em parto pré-termo podem promover tanto maturação precoce quanto lesão pulmonar. Segundo Goldenberg et al. (2000), fetos pré-termos infectados com organismos virulentos tais como *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes* ou o *Streptococcus* do grupo B (EGB) tem síndrome séptica e/ou pneumonia, sendo estas raras antes de 30 semanas de gestação. Entretanto, 50% ou mais das pacientes cujos fetos nasceram antes de 30 semanas de gestação tem corioamnionite crônica, documentada seja pelo exame histológico das placentas e cordões umbilicais fetais, seja pela contagem celular do fluido amniótico e/ou cultura positiva para microorganismos vaginais e comensais que em geral não são considerados patológicos. Muitos desses fetos podem ter sido expostos a processos inflamatórios leves por períodos prolongados, possivelmente iniciando-se com a colonização do tecido uterino anterior a concepção (Jobe et al., 2001).

No tecido pulmonar fetal exposto a corioamnionite, observa-se uma pronunciada resposta inflamatória com infiltração de células inflamatórias e

aumento da expressão de quimiocitocinas pro-inflamatórias (schmidt et al., 2001). Aumento dos níveis de IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 e TNF- α , no fluído amniótico e no sangue de cordão observado durante o processo de corioamnionite são associados a como fatores de risco para DBP. Essas citocinas inflamatórias são secretadas pelos macrófagos alveolares, células epiteliais das vias aéreas, pneumócitos tipo II e células endoteliais do recém-nascido frente a diversos estímulos tais como: hipóxia, hiperóxia, endotoxinas, outros constituintes da parede celular bacteriana, microorganismos e fatores biofísicos outros (Kotecha, 2000), e parecem ser importantes mediadores para recrutamento e ativação das células que compõe a resposta inflamatória e pela indução de alguns estágios da injúria pulmonar (Gomez et al., 1998; Jones et al., 1996; Yoon et al., 1997).

Outro estudo, ainda tem demonstrado uma *up-regulation* das moléculas de adesão das células vasculares (VCAM) nos vasos de cordão umbilical em resposta a corioamnionite. Esse achado reflete uma ativação das células endoteliais por citocinas presentes na circulação fetal; como consequência dos eventos migracionais da expressão do VCAM uma cascata de eventos que culminará com o recrutamento de células inflamatórias se iniciará. (Craven e Ward, 2000). Esta infiltração inflamatória está associada com dano à membrana basal endotelial e inibem os glicoaminoglicanos sulfatados intersticiais, que desempenham papel importante na inibição da fibrose (Murch et al., 1996). Os leucotrienos também aumentados em vigência de processos infecciosos/inflamatórios causam constrição brônquica, vascular, edema, quimiotaxia neutrofilica e produção de muco (Kinsella et al., 2006). Tsuchida et al (2005), surpreendentemente demonstraram que mesmo a aplicação de

pressão positiva continua nas vias aéreas induziram alterações inflamatórias em pulmão de ratos após inoculação de lipopolissacarídeos (LPS).

Ainda são poucos os estudos de acompanhamento a longo prazo dos pacientes que tiveram diagnóstico de DBP, mas parece haver aumento das morbidades respiratórias neste grupo (Greenough, 2006). A taxa de readmissão hospitalar dessas crianças, com algum grau de angústia respiratória, é de 50% (Greenough, 2000), sendo ainda maior entre aqueles com infecção pelo vírus sincicial respiratório (Greenough, 2001) e/ou que requerem suplementação de oxigênio domiciliar (Greenough et al., 2002). A taxa de re-internação hospitalar só começa a declinar por volta do segundo ano de vida (Greenough, 2001). Quanto às anormalidades na função pulmonar das crianças acompanhadas até dois anos após o nascimento, destacam-se: o aumento de resistência das vias aéreas e evidência de ventilação pulmonar não homogênea. Na maioria das crianças acompanhadas, o crescimento pulmonar e o resultado da remodelagem, melhoram a função pulmonar (Fillipone et al., 2003). No entanto, alguns estudos em adolescentes que tiveram diagnóstico neonatal de DBP têm demonstrado hiper-reatividade, padrão obstrutivo do fluxo aéreo, sinais de hiper-insuflação e alguns aparentemente assintomáticos desaturavam durante exercício físico (Filippone et al., 2003; Allen et al., 2003; Koumbourtis et al., 1996). Achados semelhantes, sobretudo no tocante a hiper-reatividade das vias aéreas, foram observados em adultos jovens com passado de DBP (Northway et al., 1990). É digno de nota, no entanto, que os estudos citados estudaram basicamente paciente acometidos pela forma clássica de DBP, ainda sendo inconsistente o resultado a longo prazo na dita "nova DBP".

A partir dos dados obtidos da literatura médica atualizada acima discutida, pode se perceber a real dimensão do atual problema de saúde pública que representa o nascimento pré-termo. Com a queda nos limites de viabilidade e melhora do suporte neonatal voltam se as preocupações de obstetras, neonatologistas e pais, quanto à qualidade de saúde e de vida dentre a população de sobrevivente a este agravo tão prevalente em nosso meio.

3. OBJETIVOS

3.1 - Objetivo geral

- Analisar o resultado neonatal em gestações que cursaram com amniorrexe prematura em idade gestacional inferior a 34 semanas.

3.2 - Objetivos Específicos

- Analisar os fatores clínico-obstétricos e neonatais, associados ao desfecho óbito, em neonatos egressos de gestações que cursaram com amniorrexe prematura e cujos partos ocorreram em idade gestacional igual ou inferior a 34 semanas;
- Analisar os fatores clínico-obstétricos e neonatais, associados ao desfecho sobrevida com seqüela, em neonatos egressos de gestações que cursaram com amniorrexe prematura e cujos partos ocorreram em idade gestacional igual ou inferior a 34 semanas.

4. MATERIAL E MÉTODO

4.1 - Desenho do estudo

O desenho do estudo é transversal do tipo coorte histórica onde serão analisados casos de amniorrexe prematura em gestações pré-termo, considerando se o recorte de 24 a 34 semanas de gestação no momento do parto.

A fonte utilizada para coleta dos dados foram os prontuários médicos de pacientes internadas no Departamento de obstetrícia e de neonatologia do Instituto Fernandes Figueira (IFF), no período de 1988 a 2002. O IFF é um órgão vinculado ao Ministério da Saúde que faz parte do complexo da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), ocupando papel importante no cenário das instituições públicas do Rio de Janeiro. É um hospital voltado para o ensino, a pesquisa e o atendimento especializado na atenção às gestantes de alto risco e às mulheres e crianças de uma forma geral.

4.2 - Critérios de Inclusão

Foram incluídas na pesquisa pacientes atendidas no Instituto Fernandes Figueira e que cursaram com ruptura prematura das membranas amnióticas e parto entre 24 a 34 semanas completas de gestação, cujo pré-natal, bem como o nascimento dos neonatos, tenham sido atendidos na instituição em apreço.

4.3 - Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo casos de pacientes e/ou recém-nascidos oriundos de outras instituições, condições que limitam o acesso às informações maternas. Ademais, foram ainda excluídos os seguintes casos:

- Caso onde a aminiorrexe prematura tenha acontecido dentro da idade gestacional aludida nos critérios de inclusão, mas o parto tenha ocorrido em idade superior a 34 semanas exclusive;
- Casos de aminiorrexe prematura com idade gestacional inferior a 23 semanas e 6 dias e/ou superior a 34 semanas exclusive;
- Casos de gestação múltipla;
- Casos que cursaram com malformações congênicas.

O cálculo da idade gestacional foi obtido pelo informe da data da última menstruação ou por avaliação ultrasonográfica em idade gestacional mais precoce, em caso de discordância entre os dois parâmetros foi considerado o valor encontrado pelo cálculo da avaliação por imagem.

O diagnóstico da aminiorrexe prematura foi pautado na informação contida nos prontuários do departamento de obstetrícia do Instituto Fernandes Figueira, considerando-se como partícipes do diagnóstico: a visualização da saída de líquido amniótico pela vagina, ou através do exame especular, pelo orifício cervical ou ainda pela confirmação por meio da realização de testes propedêuticos auxiliares, a saber: fita de pH, cristalização do muco cervical ou

citologia do líquido coletado em fundo de saco vaginal (Santos e de Amorim, 2002).

4.4 - Variáveis clínico-obstétricas

- ◆ **Idade materna:** expressa em anos, à época da admissão da paciente no serviço de obstetrícia;
- ◆ **Paridade:** refere-se ao número de partos prévios a gestação vigente (Tedesco, 2002);
- ◆ **Infecção materna:** Foram considerados como infecção materna na coleta de dados as seguintes condições: sífilis, listeriose, rubéola, infecções causadas por toxoplasmose, *Neisseria gonorrhoeae*, vírus da imunodeficiência humana, papilomavírus, herpes vírus, *chlamydia trachomatis*.
- ◆ **Infecção do trato urinário (ITU):** foram considerados os casos sintomáticos com diagnóstico laboratorial confirmado por meio de urinocultura;
- ◆ **Idade da gestação no parto:** representa o número de semanas de gestação, calculados a partir do primeiro dia da última menstruação ou aferida por exame ultrasonográfica de rotina. Em caso de mais de um exame ultrasonográfica, com estimativa de idade gestacional discordantes, considerar-se-á o realizado em idade gestacional mais precoce possível, em virtude de sua menor margem de erro (Cunningham et al.,2000);
- ◆ **Tipo de parto:** definidos como parto transpélvico, cesariana e a fórcepe;

- ◆ **Período de latência:** definido como o tempo decorrido da ruptura das membranas amnióticas até o desencadeamento do trabalho de parto (Mercer, 2003);
- ◆ **Colonização cervical:** considerada pela presença de colonização do canal cervical por bactérias, diagnosticado por cultura do material endocervical. (Almeida, 2000).
- ◆ **Corioamnionite:** Foram considerados casos com avaliação histopatológica positiva para a referida afecção ou ainda casos com suspeição clínica baseando se nos registros obstétricos classicamente relacionados a corioamnionite, a saber: temperatura axilar maior ou igual a 37,8 graus celsius e dois ou mais dos seguintes sinais e sintomas: taquicardia materna (maior que 100 batimentos por minuto), taquicardia fetal (160 batimentos por minutos), odor fétido do líquido amniótico e leucocitose materna (leucometria maior que 15 mil células por centímetro cúbico). (Morales, 1987; Ohlsson e Wang, 1990; Newton, 1993; Mercer e Lewis, 1997);
- ◆ **Crescimento intra-uterino restrito (CIUR):** Foram considerados os casos de documentação ultrasonográfica, em pelo menos duas verificações, de peso abaixo do 10º percentil, caracterizando crescimento intra-uterino retardado (Fang, 2005);
- ◆ **Uso de corticóide antenatal:** Foi considerada a administração antenatal sem levar em conta o número de doses nem o tipo de corticóide utilizado;
- ◆ **Uso de antibiótico:** Foram considerados tantos os esquemas terapêutico quanto os que visaram apenas profilaxia antimicrobiana administrado no período peri-parto.

4.5 - Variáveis neonatais

- ◆ **Idade gestacional do recém-nascido:** Foi obtida pelo método de Ballard (Ballard et al., 1991);
- ◆ **Índice de Apgar:** Foram obtidos valores do primeiro e do quinto minuto de vida, em escala de zero a 10 (Barros, 1995);
- ◆ **Peso do recém-nascido ao nascimento:** Foi considerado o peso obtido na sala de parto pelo examinador, em gramas;
- ◆ **Baixo baixo peso ao nascimento:** Foram assim considerados os recém-nascidos com peso inferior a 2500 gramas ao nascimento (Ramsey e Goldenberg, 2002);
- ◆ **Extremo baixo peso ao nascimento:** Foram assim classificados os recém-nascidos com peso ao nascimento inferior a 1000 gramas (Ramsey e Goldenberg, 2002);
- ◆ **Persistência do canal arterial (PCA):** corresponde à manutenção da perviedade do ducto arterial após o nascimento (Bernstein, 2002). Foram considerados apenas os casos com diagnóstico confirmado por avaliação ecocardiográfica;
- ◆ **Causa mortis do neomorto:** informação no prontuário da neonatologia baseada na classificação internacional de doenças (CID) 10;
- ◆ **Necessidade permanência em unidade de tratamento intensivo (UTI):** foi considerada os registros no prontuário da permanência em unidade de cuidados intensivos, não sendo levando em consideração a duração nesta;

- ◆ **Ressucitação cardiopulmonar:** foram considerada os relatos dos neonatologistas quanto a necessidade de ressucitação cardiorespiratoria no período neonatal;
- ◆ **Uso de ventilação mecânica:** Foi considerado o uso ou não de ventilação mecânica nos recém-nascidos estudados.

4.6 - Desfechos

Os desfechos serão subdivididos em mortalidade neonatal e sobrevida com seqüela.

- **Mortalidade neonatal:** considerada como a morte do produto da concepção até 28 dias após o nascimento do mesmo , independente da idade gestacional em que transcorreu a parturição. (Rugolo, 2000).

Quanto à **sobrevida com seqüela**, compreenderam os casos dos recém-nascidos que embora tenham sobrevivido apresentem manifestações clínico-laboratoriais compatíveis com uma ou mais das seguintes afecções:

- **Hemorragia intra-ventricular:** caracterizada presença de sangue na matriz germinal e/ou ventrículos laterais comprovados pela ultrasonografia transfontanela (Papile, 1978).
- **Displasia broncopulmonar:** Foram considerados casos de recém nascidos que ainda encontravam se dependentes de oxigenioterapia até 36 semanas de idade pós menstrual corrigida, e que apresentam alterações radiológicas sugestiva da doença (Oliveira et al ., 2002).
- **Leucomalácia peri-ventricular:** Foram considerados os casos cujo diagnóstico tenha sido estabelecido por meio de observação de lesões típicas à avaliação do exame ultrasonográfico transfontanela (Hamrick et al.,2004).

- **Retinopatia da prematuridade:** Foram considerados os casos com diagnóstico estabelecido por meio de oftalmoscopia indireta, evidenciando desenvolvimento anormal dos vasos retiniano para idade em semanas.

4.7 - Análise estatística

Os dados da pesquisa foram tabulados e analisados, de forma a obter prevalência, estimativas de parâmetros como médias, proporções e dispersões (desvio-padrão e variância) das diversas variáveis relacionadas ao desfecho estudado. Trata-se, pois, da descrição de uma das mais importantes entidades mórbidas da obstetrícia, responsável por altas taxas de morbidade e mortalidade perinatal.

Após processo de validação interna os dados serão submetidos à análise estatística subordinada as seguintes etapas:

1a. etapa: Análise descritiva - caracterização da população estudada, bem como a distribuição dos fatores de risco já explicitados , estratificando e quantificando variáveis maternas, obstétricas e perinatais.

2a. etapa: Análise bivariada - foram avaliadas as influências de fatores de natureza materna, obstétricas e neonatais, associados ocorrência de RPMO no período pré-termo da gestação (≤ 34 semanas), tendo como desfecho óbito perinatal e sobrevida com seqüela, sendo assim agrupados os recém-natos que embora tenha sobrevivido, foram enquadrados nos diagnóstico das seguintes afecções: leucomalácia peri-ventricular, retinopatia da prematuridade, displasia broncopulmonar e hemorragia intra-ventricular. Nesta fase do estudo as variáveis dependentes (de exposição) serão confrontadas uma a uma, em tabelas 2X2, com os respectivos desfechos. Os testes estatísticos freqüentemente elegíveis são o Qui-quadrado corrigido ou o teste

de Fisher bilateral, quando as exigências do teste Qui-quadrado não puderem ser satisfeitas, considerando ambos como significativos quando $p \leq 0,05$. Os resultados serão expressos através do cálculo da razão de chances (ODDS RATIO) e de seus intervalos de confiança a 95%.

3ª. Etapa: Análise multivariada: consistiu-se na utilização da análise multivariada através da construção de um modelo logístico, com base nas variáveis associadas ao desfecho, descritos na **etapa 2**, objetivando avaliar o poder destas associações, quando vigentes mais de duas variáveis com significância estatística ($p < 0,25$) na análise bivariada.

A estratégia de construção de modelo logístico, na vigência de demanda deste trabalho, seguiu o procedimento *stepwise-backward* MANUAL do modelo completo, no qual foram retiradas, uma a uma, cada variável com menor significância e/ou relevância, até que seja apurado o modelo desejado.

Para a elaboração dos cálculos estatísticos foram utilizados os softwares **EPI-INFO 6.0** ou **SPSS 11.1**.

A confrontação teórica dos postulados científicos atuais da literatura médica consultada com os achados práticos dessa pesquisa, submeteu cada variável materna e perinatal dispostas nos itens anteriores, visando delinear as constatações científicas, alvo desse trabalho, condizentes ao tema em estudo.

A pesquisa não pretendeu estabelecer relações causais entre as variáveis relacionadas ao evento, o que não impede que o levantamento destas informações contribua para novas percepções sobre as conexões entre elas, dando origem ao planejamento de novos estudos, com metodologias

apropriadas para investigar as hipóteses que por ventura possam derivar deste estudo seccional de carácter exploratório.

5. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Pelo fato do projeto tratar se de um coorte retrospectivo onde apenas foram avaliados os prontuários dos serviços de neonatologia e obstetrícia do Instituto Fernandes Figueira, cujas gestantes e recém-nascidos enquadravam se nos critérios propostos por esse projeto de pesquisa, e tivessem sido atendidos no período de janeiro de 1988 até dezembro de 2002. Foi considerada desnecessária a aplicação do termo de consentimento livre e informado; contudo esse estudo foi submetido a um parecer do comitê de ética em pesquisa do Instituto Fernandes Figueira (CEP/IFF), sendo aprovado sob o número protocolar 0028.0.008.000-06.

É digno de nota ter sido respeitada as normas vigentes para a pesquisa em seres humanos, segundo resolução do Ministério da Saúde 196/96.

6. RESULTADOS

6.1 - Descrição da casuística

A partir dos registros de prontuários de internação maternos do Instituto Fernandes Figueira, foram constatados 265 pacientes com diagnóstico de RPPMO com idade gestacional abaixo de 34 semanas de gestação entre os anos de 1998 a 2002. Deste universo amostral, apenas 173 registros constituíam o grupo de estudo por atenderem plenamente as exigências da pesquisa em questão. Sendo excluídos 52 gestações gemelares e 40 fetos com malformações.

A idade das gestantes que integraram o estudo variou de 13 a 44 anos, com média de $26,71 \pm 7,53$ anos. Quanto à paridade, 66.4% eram primíparas e 30.6% multíparas.

A idade na qual ocorreu o evento amniorrexe prematura, considerando os 173 casos estudados, variou de 24 a 34 semanas, média de $28,86 \pm 3,71$ semanas. Quando estratificados os períodos de ocorrência da amniorrexe, observaram-se as seguintes prevalências: 66 % abaixo de 30 semanas enquanto os demais casos ocorreram acima de 30 semanas, correspondendo a 34% do total estudado.

Quanto ao tipo de parto, a maior parte foi transpélvico (59,5%), seguido do cesáreo em 39,3% e 1,2% dos partos foram realizados a fórcepe, conforme demonstrado na tabela 1.

Tabela 1:

Distribuição das freqüências referentes ao tipo de parto ocorrido na população estudada.

Tipo de parto	Freqüência Absoluta	Freqüência Relativa
Cesáreo	68	39.30%
Transpélvico	113	59.54%
Fórcipe	2	1.16%
TOTAL	173	100%

A média de peso ao nascimento dos recém-nascidos estudados foi de 1482.88 ± 585.66 gramas, sendo que mais de 40% apresentaram valores acima de 1500 gramas (Tabela 2).

Tabela 2:

Distribuição dos casos de RPPMO abaixo de 34 semanas segundo o peso do concepto.

Peso ao nascimento	Freqüência Absoluta	Freqüência Relativa
$\leq 500g$	3	1.73%
501 – 999g	38	21.97%
1000-1499g	55	31.79%
$\geq 1500g$	77	44.51%
TOTAL	173	100%

A idade gestacional aferida pelo obstetra, no momento do parto variou de 24 a 34 semanas no momento do parto, com média de 28.86 ± 3.76 semanas no momento do parto. Já a que foi aferida pelos neonatologistas, após o nascimento, pelo índice de Ballard teve como média $31.69\% \pm 2.53$ semanas.

No concernente as variáveis maternas, a prevalência de colonização

cervical positiva nas gestantes submetidas a cultura endocervical foi de 30.41% (n=45). No entanto, é digno de nota, que 25 casos não foram observados na análise do prontuário menção de realização de cultura endocervical. A infecção do trato urinário ocorreu em 17.91% (n=31) das mulheres analisadas. A infecção materna foi constatada em 16.76% (n=29) das gestantes. A presença de corioamnionite clínica e/ou histológica foi observada em 67.05% das gestações envolvidas nesta pesquisa. Os fetos que tiveram diagnóstico de crescimento intra-uterino restrito durante avaliação ultrasonográfica pré-natal perfizeram um total 12.72% (n=22) dos casos avaliados. O período de latência dito prolongado (maior que 48 horas) foi verificado em 66.47% (n=115) dos casos de amniorrexe remotas ao termo. Quanto à administração de corticóide ante-parto somaram 78.61% (n=136) dos casos que foram utilizados o referido recurso terapêutico. Já o uso de antibiótico peri-parto foi constatado em 58.96% (n=102) dos casos (tabela 3).

Tabela 3:

Distribuição das freqüências das variáveis maternas na população estudada.

Variáveis maternas	N (absoluto)	% (relativo)
Corioamnionite	116	67.05
Período de latência \geq 48 h	115	66.47
Colonização cervical	45	30.41
ITU	31	17.91
Infecção materna	29	16.76
Corticóide	136	78.61
CIUR	22	12.72
Antibioticoprofilaxia	102	58.96

As prevalências das variáveis neonatais encontram-se descritas na tabela 4. Os recém-nascidos submetidos à ventilação mecânica somaram 34.68% (n=60) da amostra em questão. A idade gestacional abaixo de 30 semanas foi verificada em 50.87% (n=88) dos neonatos do estudo. O peso ao nascimento abaixo de 1000 gramas ocorreu em 24.28% (n=42), enquanto os que tiveram peso igual ou menor que 1500 gramas perfizeram 54.91% (n=95) da amostragem. O índice de Apgar < 7 no quinto minuto de vida foi constatado em 17.92% (n=31) dos recém-nascidos. Quando o valor do índice de Apgar de quinto minuto estudado foi reduzindo para ≤ 5 encontramos valores em torno de 13.29% (n=23). A permanência em UTI neonatal foi constatada em 86.13% (n=149) dos casos avaliados. A necessidade de reanimação cardio-pulmonar (RCP) foi constatada em 13.87% (n=24). Já a persistência do canal arterial foi observada em 11.56% (n=20) dos nascidos prematuros.

Tabela 4:

Distribuição dos casos de amniorrexe prematura, exibindo as frequências das variáveis neonatais estudadas.

Variáveis neonatais	N (absoluto)	% (relativo)
Ventilação mecânica	60	34.68
IG < 30 semanas	88	18.50
Peso $\leq 1000g$	42	23.70
Peso $\leq 1500g$	95	44.51
Reanimação cardíaca	24	3.47
Apgar 5º min < 7	31	17.92
Apgar 5º min ≤ 5	23	10.40
Persistência do canal arterial	20	11.60
Óbito neonatal	25	14.45
UTI neonatal	149	86.71

6.2 - Análise da sobrevida com seqüela

Dos 173 casos de amniorrexe prematura do pré-termo (entre 24 e 34 semanas de gestação) considerando os critérios inclusão e exclusão pré-definidos para o estudo e excluindo os óbitos neonatais (25 casos), foram diagnosticados 47 casos de recém-nascidos que embora tenham sobrevivido apresentaram uma ou mais das co-morbidades definidas neste estudo como seqüela, conferindo a prevalência de sobrevida com seqüela o valor de 31.76% do referido universo amostral.

A tabela 5 demonstra a distribuição das co-morbidades que compõe o desfecho sobrevida com seqüela, com predomínio das lesões com comprometimento do sistema nervoso central, dentre estes 25% de diagnóstico foram de HIV e 2.03% de LCV. As prevalências das demais foram de 14.19% e 13.51%, para a DBP e ROP, respectivamente entre os sobreviventes.

Tabela 5

Distribuição por freqüência das co-morbidades que compõem o desfecho sobrevida com seqüela entre os neonatos estudados.

Sobrevida com Seqüela	Freqüência Absoluta	Freqüência Relativa
Displasia Broncopulmonar	21	14.19%
Hemorragia Intra-ventricular	37	25.00%
Leucomalacia Peri-ventricular	3	2.03%
Retinopatia da Prematuridade	20	13.51%

As variáveis selecionadas foram submetidas análise bivariada, sendo cotejada, uma a uma, contra o desfecho sobrevida com seqüela, dicotomizada em presente e ausente, demonstrando seus resultados através dos níveis de

significância estatística (p) e da razão de chances (Odds médio e intervalo de confiança de 95%).

A tabela 6 apresenta a análise bivariada dos fatores maternos e neonatais que se relacionam com o desenvolvimento das morbidades que compõe o desfecho sobrevida com seqüela. As variáveis maternas tiveram comportamentos diversos. A via de parto não apresentou associação com o desfecho em questão. O mesmo pode ser dito quanto às variáveis: ITU, colonização cervical, infecção materna. Já o período de latência prolongado, aqui entendido como superior a 48 horas mostrou se como um fator de proteção à ocorrência de dano neonatal em vigência de RPPMO (OR: 0.42 [0.21-0.87] $p= 0.027$).

No tocante às drogas usadas peri-parto pelas gestantes, pode se observar que o uso de antibiótico intra-parto não mostrou associação estatisticamente significativa com desfecho estudado, enquanto o uso de corticóide, para o amadurecimento pulmonar fetal, mostrou-se como fator de risco para o desenvolvimento de seqüela em neonatos egressos de gestações que tiveram com intercorrência RPPMO (OR: 2.59 [1.07-6.21] $p= 0.049$).

A análise bivariada das variáveis neonatais demonstrou que recém-nascidos submetidos à reanimação cardíaca estiveram mais sujeitos desenvolverem seqüelas pós-natais (OR: 11.51[2.60-81.25] $p=0.000$). Ainda pontua-se a importante associação para o desfecho estudado e as variáveis: ida do neonato para UTI neonatal (OR: 9.22 [1.59-200.50] $p= 0.023$) e uso de ventilação mecânica (OR: 8.24 [3.70-18.98] $p= 0.000$).

O peso ao nascimento, na presente análise, foi dicotomizado em ≤ 1000 gramas e $\leq a 1500$ gramas, ambas apresentando associação

estatisticamente significativa (OR: 14.42 [5.13-46.79] $p= 0.000$; OR: 5.89 [2.67-13.78] $p= 0.000$, respectivamente). A idade gestacional ao nascimento inferior a 30 semanas apresentou se importante fator de risco para dano neonatal (OR: 3.78 [1.82-8.01] $p= 0.000$). O índice de Apgar de quinto minuto ≤ 5 também mostrou aumento importante no risco de desenvolvimento de seqüela pós-natal (OR: 7.14 [1.45-53.20] $p= 0.021$), assim como a presença de PCA que mostrou forte correlação para o desfecho em questão (OR: 18.51 [4.46-126.39] $p=0.000$).

Tabela 6:

Distribuição das variáveis da população estudada, segundo análise bivariada, tendo como referência a ocorrência do desfecho sobrevida com seqüela.

Variáveis	Sobrevida com seqüela		Total	Odds médio	Odds IC 95%	P
	presente	ausente				
Corioamnionite	29/93	18/55	148	0.93	0.46-1.93	0.990
Parto transpélvico	31/90	16/58	148	1.38	0.67-2.88	0.488
P. Latência ≥ 48 horas	24/96	23/52	148	0.42	0.21-0.87	0.027
Colonização cervical	15/36	26/89	125	1.72	0.75-3.88	0.257
ITU	7/31	38/117	148	0.56	0.20-1.39	0.310
CIUR	9/18	38/130	148	2.41	0.86-6.72	0.133
Infecção materna	12/25	35/123	148	2.30	0.94-5.63	0.093
Corticóide	34/122	13/26	148	2.59	1.07-6.21	0.049
Uso de antibiótico	22/57	25/91	148	1.65	0.81-3.37	0.218
Ventilação mecânica	27/41	20/107	148	8.24	3.70-18.98	0.000
IG < 30 semanas	31/65	16/83	148	3.78	1.82-8.01	0.000
Peso ≤ 1000 g	20/25	26/122	148	14.42	5.13-46.79	0.000
Peso ≤ 1500 g	36/74	10/73	148	5.89	2.67-13.78	0.000
Apgar de 5º m < 7	6/13	40/134	147	2.00	0.60-6.56	0.370
Apgar de 5º m ≤ 5	6/8	41/140	147	7.14	1.45-53.20	0.021
PCA	13/15	34/133	148	18.51	4.46-126.39	0.000
UTI	46/130	1/18	148	9.22	1.59-200.50	0.023
Reanimação cardíaca	9/11	38/137	148	11.51	2.60-81.25	0.000

6.2.1 - Análise multivariada dos fatores de risco para sobrevida com seqüela

A análise multivariada dos fatores de risco para seqüela entre os neonatos cuja gestação teve como intercorrência a RPPMO demonstraram associação estatisticamente significativa, em seu modelo inicial, com as variáveis: colonização cervical positiva (OR: 5.11 [1.42-18.39] $p=0.012$), peso ao nascimento ≤ 1500 gramas (OR: 4.61[0.96-22.21] $p=0.057$) e a presença de patência do ducto arterial (OR:12.00 [1.50-96.28] $p=0.019$), conforme exposto na tabela 7.

Tabela 7

Distribuição das variáveis da população estudada, segundo análise multivariada, tendo como referência a ocorrência de seqüela entre os sobreviventes. Modelo inicial.

Variáveis	Sobrevida com seqüela		Total	Odds médio	Odds IC 95%	p
	presente	ausente				
Colonização cervical	15/36	26/89	125	5.11	1.42-18.39	0.012
P. Latência ≥ 48 horas	24/96	23/52	148	0.62	0.19-2.03	0.430
CIUR	9/18	38/130	148	1.09	0.18-6.67	0.929
Infecção materna	12/25	35/123	148	1.57	0.35-7.05	0.557
Corticóide	34/122	13/26	148	2.59	0.52-11.79	0.253
Uso de antibiótico	22/57	25/91	148	2.49	0.75-8.29	0.136
Ventilação mecânica	27/41	20/107	148	1.22	0.29-5.16	0.784
IG < 30 semanas	31/65	16/83	148	1.30	0.35-4.90	0.692
Peso ≤ 1000 g	20/25	26/122	148	4.24	0.89-20.34	0.071
Peso ≤ 1500 g	36/74	10/73	148	4.61	0.96-22.21	0.057
Apgar de 5 ^m ≤ 5	6/8	41/140	147	2.39	0.11-53.72	0.583
PCA	13/15	34/133	148	12.00	1.50-96.28	0.019
UTI	46/130	1/18	148	0.95	0.08-11.76	0.969
Reanimação cardíaca	9/11	38/137	148	5.96	0.58-61.57	0.134

Tabela 8

Análise multivariada dos fatores mais significativamente relacionados com o desfecho sobrevida com seqüela. Modelo final. Taxa de acerto 83.90%.

Variáveis	β	Odds	Odds Ic 95%	Valor de p
Colonização cervical	1.028	2.80	1.02-7.68	0.046
Apgar de 5 ^o m \leq 5	3.11	22.50	2.01-251.92	0.012
Peso \leq 1000 g	1.807	6.09	1.55-23.87	0.010
PCA	1.941	6.93	1.11-43.59	0.038
UTI	0.911	2.49	0.29-21-42	0.407
Ventilação mecânica	0.926	2.52	0.81-7.87	0.110

Após várias simulações no modelo, o mais representativo foi o demonstrado na tabela 8. Mantendo relação significativa a presença de colonização cervical positiva (OR: 2.80 [1.02-7.68] $p=0.046$), o índice de Apgar no quinto minuto de vida \leq 5 (OR: 22.50 [2.01-251.92] $p=0.012$), muito baixo peso ao nascimento (OR: 6.09 [1.55-23.87] $p=0.010$) e a persistência do canal arterial patente (OR: 6.93 [1.11-43.59] $p=0.038$). Já a permanência em ventilação mecânica e a necessidade de assistência em UTI neonatal não tiveram relevância estatística neste último modelo.

6.3 - Análise dos casos de óbito neonatal

Os óbitos neonatais ocorreram em 14.45% dos recém-nascidos que compuseram nosso universo amostral e tiveram maior freqüência entre os neonatos com peso ao nascimento abaixo de 1000 gramas (48%). Evoluindo para óbito 100% dos casos cujos pesos foram inferiores a 500 gramas, com evidenciado na tabela 7. Dessa forma, pode se claramente perceber a relação

inversa entre o peso ao nascimento e a proporção de óbitos.

Tabela 9:

Distribuição das freqüências dos óbitos neonatais de acordo com o peso ao nascimento.

Peso ao nascimento	Nascidos vivos	Freqüência Absoluta dos Óbitos neonatais	Freqüência Relativa dos Óbitos neonatais
≤ 500g	3	3	100%
501 - 999g	38	9	23.68%
1.000-1.499g	54	4	7.41%
≥ 1.500g	77	4	5.19%
TOTAL	173	25	14.45%

No tocante a causa de óbito a maior parte deu-se secundariamente a prematuridade extrema (24%), síndrome do desconforto respiratório (20%), HIV (12%) e sepse (12%) – tabela 9.

A análise bivariada das variáveis maternas e neonatais cotejadas ao desfecho óbito neonatal é demonstrada na tabela 9, também sendo dicotomizada, em semelhança ao desfecho sobrevida com seqüela, em presente e ausente. Apenas a variável corioamnionite, dentre todas as de origem materna, demonstrou associação com relevância estatística com o dito desfecho (OR: 6.75 [1.76-43.89] p=0.008). Quanto ao uso de medicações peri-parto, apenas o uso de corticóide provou ter associação favorável a ocorrência desfecho óbito neonatal (OR= 3.65 [1.46-9.06] p=0.006).

Dentre as variáveis neonatais as de mais expressiva associação para o desfecho estudado são sem sombras de dúvidas a idade gestacional ao nascimento inferior a 30 semanas (OR: 14.50 [3.80-94.17] $p=0.000$), os recém-nascidos com baixo peso (OR: 5.14 [1.78-18.24] $p=0.004$), bem como aqueles de muito baixo peso ao nascimento (OR: 10.17 [4.00-27.50] $p=0.000$) e os que sofreram reanimação cardíaca (OR: 13.13 [4.85-36.86] $p=0.000$). Destacam-se ainda dentro desse universo de variáveis neonatais, a ventilação mecânica (OR:8.15 [3.12-23.71] $p= 0.000$) , índice de Apgar de 5º minuto < 7 (OR: 25.53 [9.22- 77.15] $p= 0.000$) e índice de Apgar de 5º minuto ≤ 5 (OR: 11.37 [3.86-34.67] $p=0.000$).

Tabela 8

Distribuição das freqüências de causas de óbito neonatal na população estudada.

Causas de Óbito	Freqüência Absoluta	Freqüência Relativa
Hipoplasia Pulmonar	2	8%
Prematuridade Extrema	6	24%
SAR	5	20%
Sepse Neonatal	3	12%
Asfixia Grave	2	8%
Pneumonia Congênita	2	8%
HIV	3	12%
Sífilis Congênita	1	4%
Corioamnionite	1	4%
Total	25	100%

Tabela 9

Distribuição das variáveis da população estudada, segundo análise bivariada, tendo como referência a ocorrência de óbito neonatal.

Variáveis	Óbito Neonatal		Total	Odds médio	Odds IC 95%	p
	presente	ausente				
Corioamnionite	23/116	2/57	173	6.75	1.76-43.89	0.008
Per lat \geq 48 horas	19/115	6/58	173	1.71	0.66-4.94	0.389
Colonização cervical	9/45	12/101	146	1.85	1.69-4.81	0.300
Infecção materna	4/29	21/144	173	0.94	0.26-2.83	0.858
Uso de antibiótico	14/71	11/102	173	2.02	0.85-4.89	0.154
Parto Transpélvico	15/105	10/68	173	0.97	0.41-2.37	0.885
CIUR	4/22	21/157	173	1.37	0.37-4.29	0.835
Corticóide	11/37	14/136	173	3.65	1.46-9.06	0.007
Ventilação mecânica	19/60	6/113	173	8.15	3.12-3.71	0.000
IG < 30 semanas	23/88	2/85	173	14.50	3.80-4.17	0.000
Peso \leq 1000 g	17/42	8/131	173	10.17	4.00-7.50	0.000
Peso \leq 1500 g	21/95	4/78	173	5.14	1.78-8.24	0.004
Apgar 5° m \leq 7	18/31	7/141	172	25.53	9.22-7.15	0.000
Apgar 5°m \leq 5	10/18	15/154	172	11.37	3.86-4.67	0.000
PCA	5/20	20/153	173	2.20	0.65-6.61	0.276
UTI Neonatal	19/149	6/24	173	0.44	0.16-1.35	0.204
Reanimação cardíaca	13/24	12/149	173	13.13	4.85-6.86	0.000

6.3.1 - Análise multivariada dos fatores de risco para óbito neonatal

A tabela 10 - Demonstra o modelo inicial de análise multivariada por regressão logística tanto dos fatores de natureza materna e neonatal que revelaram associação com óbito neonatal no modelo bivariado.

Tabela 10

Distribuição das variáveis da população estudada, segundo análise multivariada, tendo como referência a ocorrência de óbito neonatal. Modelo inicial.

Variáveis	Óbito Neonatal		Total	Odds médio	Odds IC 95%	p
	presente	ausente				
Corioamnionite	23/116	2/57	173	8.16	0.70-95.62	0.095
Infecção materna	4/29	21/144	173	0.94	0.26-2.83	0.8579
Corticóide	11/37	14/136	173	0.96	0.19-4.89	0.958
Uso de antibiótico	14/71	11/102	173	2.24	0.55-9.10	0.259
Ventilação mecânica	19/60	6/113	173	2.92	0.48-17.85	0.247
IG < 30 semanas	23/88	2/85	173	19.96	0.94-423.06	0.055
Peso ≤ 1000 g	17/42	8/131	173	9.33	1.26-69.00	0.029
Peso ≤ 1500 g	21/95	4/78	173	0.02	0.001-0.55	0.020
Apgar 5º m < 7	18/31	7/141	172	15.55	2.73-88.39	0.002
Apgar 5ºm ≤ 5	10/18	15/154	172	3.47	0.50-24.03	0.209
Reanimação cardíaca	13/24	12/149	173	4.26	0.93-19.54	0.062

Nesse primeiro momento da análise multivariada, mostraram associação significativamente estatística com o óbito as variáveis baixo peso (OR: 0.02 [0.001-0.55] p=0.02), muito baixo peso ao nascer (OR: 9.33 [1.26-69.00] p=0.029), assim como o apgar de quinto minuto menor que 7 (OR: 15.55 [2.73-88.39] p= 0.002). Além desses, a idade gestacional inferior a 30 semanas também foi considerada como tendo associação positiva dada a proximidade do limite da significância. As demais variáveis que embora tenham tido

associação com o dado desfecho na análise bivariada, ao menos nesse modelo inicial não se mostraram significativas.

Tabela 11

Análise multivariada dos fatores mais significativamente relacionados com o óbito neonatal. Modelo final. Taxa de acerto: 91.30%.

Variáveis	β	Odds	Odds Ic 95%	Valor de p
Corioamnionite	2.419	11.24	1.32-95.73	0.027
Apgar de 5 ^o m \leq 5	2.662	14.32	3.35-61.32	0.000
Peso \leq 1000 g	1.297	3.66	1.15-11.66	0.028
Ventilação mecânica	1.054	2.87	0.70-11.78	0.143
Reanimação cardíaca	1.89	6.61	1.80-24.24	0.004

Após várias simulações no modelo, o mais representativo é o exposto na tabela acima, com taxa de acerto em torno de 91.30%. Nesta modelagem observa-se uma forte associação dos casos de evolução letal com a variável corioamnionite (OR: 11.24 [11.32-95.73] p=0.027). Também demonstra se estatisticamente significativo a necessidade de reanimação cardíaca (OR: 6.61 [1.80-2424] p= 0.004), peso ao nascimento inferior a 1000 gramas (OR: 3.66 [1.15-11.66] p=0.028) e índice de Apgar de 5^o minuto \leq 5 (OR: 14.32 [3.35-61.32] p=0.000). Já a necessidade de ventilação mecânica falhou em demonstrar associação com o óbito neonatal.

7. DISCUSSÃO

A ruptura prematura pré-termo das membranas amnióticas mantém se como um tópico de grande polêmica tanto entre neonatologistas quanto obstetras, sendo de grande importância, dada sua elevada prevalência e expressiva repercussão sobre a morbidade e a mortalidade do binômio materno-fetal. Parte do desafio da otimização da abordagem das gestações em vigência de RPPMO passa indubitavelmente pelas repercussões desfavoráveis decorrentes da própria prematuridade sobre o feto.

Diante dos grandes avanços tecnológicos na área de cuidados intensivos neonatais torna-se cada vez mais freqüente a sobrevivência de recém-nascidos com idades gestacionais mais tenras, bem como com pesos ao nascimento mais baixos. Em torno de um terço desses prematuros são oriundos de gestações que tiveram com intercorrência amniorrhexe prematura remota ao termo, e pelo menos 20% dessas gestações forem encerradas por decisão médica, seja por risco materno ou fetal (Goldenberg e Rouse, 1998; Andrews et al., 2003; Goldenberg et al., 2006).

Muitos estudos têm sinalizado que os fatores etiopatogênicos relacionados à ocorrência da amniorrhexe prematura, principalmente de natureza infecciosa/inflamatória, possam de forma independente funcionar como elementos adicionais à própria prematuridade, no tocante a ocorrência de dano fetal (Kimberlin e Andrews, 1998; Goldenberg et al., 2000; Jobe et al., 2001; Jesen et al., 2003; Wharton et al., 2004; Shim et al., 2004; Goldenberg et al., 2006). Muitas dessas morbidades ligadas ao nascimento pré-termo, podem isoladamente ou em associação, aumentar o tempo de permanência desses

recém-nascidos em unidades de terapia intensiva, majorar a taxa de re-internação por complicações futuras, bem com gastos públicos na saúde relacionados a manutenções dos que sobrevivem aos agravos, mas não livre de seqüela.

O presente estudo incluiu uma mostra específica e seleta de recém-nascidos egressos de gestações que tiveram como intercorrência a RPPMO, entre 24 e 34 semanas de gestação, estudando a repercussão dos fatores associados a esta entidade mórbida sobre a mortalidade neonatal e a presença de seqüelas entre os recém-nascidos sobreviventes.

A escolha do IFF como local para a coleta dos dados baseou se no fato da referida unidade de saúde ser um serviço de especializado em neonatologia com suporte estrutural, tecnológico e profissional adequados para o atendimento do recém-nascido pré-termo, principalmente daqueles com muito baixo peso, e das complicações advindas da prematuridade. Ademais, esta instituição dispõe de tecnologia adequada para o adequado diagnóstico da amniorrexe prematura, bem como um corpo clínico de obstetras qualificado para o atendimento do alto risco materno e fetal.

Quanto aos critérios de exclusão não foram considerados como pertencente ao grupo de estudo aqueles recém-nascidos cujos nascimentos não ocorreram no IFF devido à dificuldade na obtenção de dados maternos, bem como de informações referente ao parto. Foram excluídos ainda os casos de gestação múltipla (52 casos), pois a análise deste grupo poderia apresentar confundimento nos resultados não só pela duplicação dos dados referentes às gestantes, que interferiria nos processos analíticos, mas também nos casos de gestação diamniótica, por exemplo, a ruptura de apenas uma das membranas

faria com que recém-nascidos de uma mesma gestante estivessem expostos a diferentes fatores relacionados aos desfechos estudados. A decisão de excluir os fetos malformados foi também pautada no entendimento que as malformações poderiam de forma indireta ou direta funcionar como viés para a análise tanto do óbito como da presença de sobrevida com seqüela.

Em nossa amostra foram observados 25 casos de óbito no período neonatal, correspondendo a aproximadamente 14.45% do total de casos estudados. A principal causa de morte foi a prematuridade extrema que foi responsável por 24% desses óbitos, reforçando a importância da prematuridade no incremento das taxas de óbito neonatal, sobretudo entre egressos de gestações com RPPMO. Já a presença de uma ou mais seqüelas entre os recém nascidos sobreviventes foi demonstrada por meio de exames diagnósticos apropriados em 47 recém-nascidos prematuros (31.76%), sendo a hemorragia intra-ventricular (25%) a mais prevalentes das morbidades que compuseram o desfecho em questão.

Em semelhança ao observado no presente estudo, Bang et al (2002) demonstraram através de uma modelagem estatística, a estimativa percentual de causa de óbitos neonatais globais para o ano 2000 que foi de que 28% resultaram de causas correlacionadas a prematuridade, 36% de graves infecções neonatais (que incluíam sepses/pneumonia, tétano, diarreia, em 26%, 7% e 3% dos casos respectivamente) e 23% secundárias a complicações hipóxico-iscêmicas. Dos 14% restantes apenas 7% foram consistentemente relacionadas a anomalias congênitas.

A literatura médica tem relatado um significativo aumento da sobrevida entre recém-nascido pré-termo fruto da melhora do cuidado obstétrico de alto

risco (melhores imagens do ultra-som para datar a idade gestacional e avaliar o bem estar fetal, uso do corticosteróide antenatal, uso do tocolítico) e do aprimoramento tecnológico e científico no campo da neonatologia (uso do surfactante neonatal, introdução da ventilação de alta frequência, uso de esteróide para doença pulmonar crônica, cateteres centrais de inserção periférica, técnicas de ventilação mecânica mais suaves, manuseio mínimo, incubadoras umidificadas, entre outras). (Lonrez,2000).

Nos Estados Unidos da América, a taxa de sobrevida varia entre 20% a 30% quando a idade gestacional dos neonatos estudados está entre 22 a 23 semanas, com elevada incidência de alterações no desenvolvimento neurológico (Hack, 1999). No entanto, Leuven (1999) constatou por meio de estudo multicêntrico que a sobrevida global de recém-nascidos de mães com RPPMO com idade gestacional inferior a 26 semanas foi de 35% e que mais de 70% das crianças que sobreviveram tiveram um bom rendimento escolar.

Comparando recém-nascidos com peso ao nascer entre 500 – 749g em dois períodos (1990 – 1992: n=114 e 1993 – 1995: n=112), em Cleveland, Ohio, Hack e Fanaroff (2000) observaram que entre os dois períodos, a sobrevivência foi a mesma (43% Vs 38%), mas a taxa de doença pulmonar crônica aumentou significativamente (41% para 63%), a taxa de função cognitiva subnormal com 20 meses de idade corrigida, aumentou significativamente (20% Vs 48%) e uma tendência a um aumento da taxa de paralisia cerebral (10% Vs 16%) e deficiência no desenvolvimento neurocomportamental.

No presente estudo foram identificadas e caracterizadas as prevalências das diversas variáveis relacionadas aos desfechos analisados (tabelas 3 e 4). Dentre estas as de mais prevalentes foram: a corioamnionite (67.05%), período de latência > 48 horas (66.47%), bem como a maior parte das gestantes estudadas foi administrado corticóide (78.61%) e curso profilático ou terapêutico de antibiótico (58.96%). Na avaliação das variáveis neonatais as mais expressivas são: a permanência em UTI neonatal (86.13%), o peso ao nascimento inferior a 1500 gramas (54.91%) e a idade gestacional inferior a 30 semanas (50.87%).

A escolha da via de parto mais adequada para o nascimento em fetos pré-termos, principalmente se associado a baixo peso, é um tópico de grande controvérsia no meio acadêmico. Os resultados da presente pesquisa demonstram que o percentual de partos transpélvicos foi maior do que os de cesariana (59.54% Vs. 39.30%). Quando a via de parto foi cotejada como os desfechos morte neonatal e SVCS não foram observadas associações estatisticamente significativas.

Holcroft et al (2003) em análise de 213 neonatos com peso igual ou inferior 1500 gramas ao nascimento não observou a interferência da via de parto na ocorrência de morbidade neurológica. Em concordância com o citado estudo, Dorling et al (2006) não observaram relevância na via de parto entre pré-termos de muito baixo peso, embora a taxa de cesariana tenha se elevada ao longo dos anos de estudo (entre 1993 - 1997).

Locatelli et al (2005) estudou a interferência da duração do trabalho de parto no risco de dano neurológico em recém nascidos pré-termos em vigência de infecção intra-uterina não encontrando correlação estatística significativa.

Herbst e Källén (2006), em contra partida, na avaliação da influência da via de parto sobre a mortalidade e morbidade neonatal em apresentação pélvica pré-termo encontraram menor risco de óbito e índice de Apgar de 5º menor que 7 entre os fetos que nasceram por (cesariana) (IC de 95% - OR: 0.2-0.7 e IC de 95% - OR: 0.3-0.7, respectivamente). No entanto a incidência de HIV não se alterou com a via de parto.

O período latência superior a 48 horas tem sido relacionado a maior chance de infecção materna e fetal (principalmente por infecção ascendente do trato genital inferior), e a exposição de outras complicações antenatais como: o DPP, compressão funicular secundária ao inóspito ambiente de oligodramnia, prolapso de cordão com maiores chances de comprometimento neonatal futuro (Gomes, 2004).

McElrath et al (2003) em estudo retrospectivo, analisou 430 casos de RPPMO com idade gestacional inferior a 28 semanas observando que nos casos onde o período de latência foi prolongado (maior que 48 horas) houve uma maior prevalência de corrioamnionite, HIV, bem com sepses neonatal. Mas é digno de nota que nesse estudo cerca de 45 a 52% das gestantes não receberam corticóide antenatal, agente terapêutico sabidamente relacionado à redução da morbi-mortalidade neonatal, sendo um importante viés a ser considerado, no tocante, pelo menos ao dano fetal neste estudo.

Pasquier et al (2006) em estudo de coorte prospectivo avaliaram mais de 470 mulheres com RPPMO ocorrida entre 24ª e a 33ª semanas de gestação, destas 301 (63%) tiveram período de latência maior que 48 horas. A taxa de mortalidade foi maior entre neonatos com idade gestacional inferior a 30 semanas com período de latência mais curto (16.3% versus 7.3%, $p <$

0.001), no entanto quando analisada os neonatos com idade ao nascimento maior que 30 semanas com período de latência menor que 48 horas, a taxa de mortalidade mostrou se mais baixa. Concluindo que período de latência prolongado possa ter efeito benéfico sobre o resultado neonatal se associado à ocorrência de RPMO em idades gestacionais mais tenras, ao uso corticóide e antibiótico antenatal. Já a incidência de dano neurológico em dois anos de acompanhamento desses pacientes não mostrou alteração quando comparada as diferentes durações dos períodos de latência analisados.

A partir da análise estatística bivariada da presente pesquisa constatou-se que o período de latência maior que 48 horas teve efeito protetor sobre a ocorrência de seqüela entre os neonatos sobreviventes (OR:0.42 [0.21-0.87] $p= 0.027$), sendo que 34% (n=59) dos casos com período de latência prolongado foram observados em idade gestacional abaixo de 30 semanas, 32.37% (n=56) acima de 30 semanas. Acreditamos que a decisão obstétrica de estabelecer a conduta conservadora, especialmente na prematuridade extrema, possibilite maior desenvolvimento estrutural e funcional de órgãos e sistemas fetais reduzindo os insultos correlacionados a prematuridade, sobretudo nos recém-nascidos abaixo de 30 semanas, cuja mãe apresentou amniorrexe próximo ao limite da viabilidade.

No que tange aos casos de óbitos estudados não se observou associação estatisticamente significativa com o tempo de latência. Analisando a população em apreço observamos que o baixo peso e a asfixia perinatal estavam entre as causas mais freqüentes da morte neonatal, independentemente do período de latência.

A ocorrência de corioamnionite é uma séria complicação da gravidez e representa um argumento contra a conduta conservadora na presença de RPPMO. A taxa de infecção é diretamente proporcional à duração do período de latência, aumentando após as primeiras 24 horas e sendo pelo menos 10 vezes maior após 72 horas de amniorrexe (Lopez, 1998; Jahromi et al., 2000; Goldenberg, 2000; Gomes, 2004; Pasquier et al 2006).

Dammann et al (2004) apontam ainda a possibilidade dos processos inflamatórios/infecciosos serem tanto causa quanto consequência da RPPMO. A corioamnionite tem sido associada consistentemente na literatura a dano neonatal, óbito fetal e neonatal, assim como o nascimento pré-termo, baixo peso ao nascimento (Murphy et al ., 1995; Yoon et al ., 1999; ; De Felice et al ., 2001; Gomes, 2004; Dammann et al., 2005; Kallapur e Ikegami, 2006). Muitos estudos ainda atribuem esta relação direta da corioamnionite com os desfechos óbito e seqüela entre os neonatos sobreviventes ao agravo, ao desencadeamento de uma resposta inflamatória sistêmica fetal que conduz a importante disfunção orgânica intermediado por uma complexa rede de citocinas pró-inflamatórias e moléculas de glicoproteínas de alto e baixo peso molecular produzida por monócitos / macrófagos (Gomez et al ., 1998; Pacora et al., 2002; Ng et al., 2003; Cornette, 2004; Romero et al ., 2006).

Elimian et al (2000) estudou a placenta de 1260 recém-nascidos com peso igual ou inferior a 1750 gramas, destas 527 apresentavam sinais histológicos de corioamnionite, e neste subgrupo também encontrou maior taxa de mortalidade neonatal, bem como maior prevalência de morbidade neonatal (HIV, LCV, ENC, PCA, sepses comprovada e lesões cerebrais mais extensas) do que no grupo cuja placenta não exibia sinais inflamatórios.

Ogunyemi et al (2003) analisou 774 neonatos com idade gestacional entre 24-32 semanas ao nascimento, entre os anos de 1992 e 2000. A corioamnionite histológica foi identificada em 46% dos casos com RPPMO e 45 % casos com parto prematuro, sendo apontada como fator de risco para HIV (71% dos casos versus 23% dos controles, OR: 2.20, valor de $p=0.001$), DBP (26% dos casos Versos 15% dos controles, OR: 2.00, valor de $p=0.001$), ROP (36% dos casos versus 24% dos controles, OR: 1.80, valor de $p=0.0001$) e óbito neonatal (12% dos casos versus 7% dos controles, OR: 2.00. valor de $p=0.012$).

Os resultados desta pesquisa, em concordância com a literatura, evidenciaram forte associação com a presença de corioamnionite com no desfecho óbito neonatal na análise bivariada (OR:6.75 [1.76-43.89] $p=0.008$).

Quanto ao desfecho sobrevida com seqüela não foi demonstrada associação significativa na amostra estudada. Acreditamos que tal resultado deva-se, sobretudo, a dificuldade de precisão diagnóstica dos casos de corioamnionite, visto que apenas diminuta parcela dos casos (20%) enquadrados como o dito diagnóstico tinha confirmação ou fundamentação apartir da análise histopatológica da placenta e anexos, bem como ao pequeno tamanho da amostra estudada.

Smulian et al (1999) em estudo retrospectivo analisaram 139 gestações que tiveram diagnóstico clínico de corioamnionite e/ou cujos recém-nascidos tiveram infecção confirmada no período neonatal afim de estudar a taxa de corioamnionite histológica na presença de diagnóstico clínico. Concluíram que a presença isolada de sinais clínicos de inflamação/infecção corioamniótica e infecção neonatal falharam em demonstrar correlação histológica no estudo

placentário em 38.1% e 26.8% dos casos, respectivamente, sugerindo que outras causas não inflamatórias tenham causado os sinais de suspeita clínica.

Doenças infecciosas na gestação são complicações pouco comuns em países desenvolvidos, mas entre países em desenvolvimento é uma das principais causas de morbidade e mortalidade materna. As repercussões destas podem conduzir a resultado neonatal onimoso, com risco de prematuridade, morte fetal e neonatal, CIUR, malformações congênitas, seqüelas físicas e mentais em graus variados, a gravidade dano fetal dependerá do tipo de infecção, período de incubação, virulência, características clínicas da doença, do pronto diagnóstico e da disponibilidade do tratamento antibiótico adequado (Khare, 2005; Wen et al., 2004).

No presente estudo a prevalência de infecções maternas (16.76%) contempladas e agrupadas por este estudo (explicitadas no capítulo material e método) não mostrou na análise estatística associação com os desfechos óbito neonatal e sobrevida com seqüela. Mesmo quando analisamos a presença de microorganismos patogênicos no trato genital inferior, via análise de *swab* endocervical (observamos cultura positiva em 30.8% das pacientes estudadas) a análise bivariada não demonstrou correlação estatisticamente favorável à ocorrência de dano ou óbito neonatal. Possivelmente a baixa virulência associada à dispersão causada pelo processo de agregação de múltiplos processos infecciosos com características e comportamentos em uma única variável possa responder pela discordância observada entre os achados e a literatura.

Ainda dentro do contexto de processos infecciosos intercorrentes durante a gestação, foram observados a presença de 31 (17.91%) casos de

ITU, contemplando tanto aqueles com comprometimento alto (pielonefrite), quanto aos limitados à infecção vesical. Apartir do modelo bivariado constatou se que a referida variável não estava estatisticamente associada ao desfecho óbito, nem a presença de seqüela entre os recém-nascidos que integraram a amostra.

O pequeno tamanho da amostra bem como os tratamentos e diagnósticos rápidos e precisos dos quadros ITU no centro de excelência onde os dados foram coletados pode responder pela divergência dos resultados encontrados com o demonstrado pela literatura científica que destacam a possibilidade de ascensão bacteriana do trato urinário podendo levar a RPPMO, desencadeamento de uma resposta inflamatória sistêmica fetal que está relacionada ao dano fetal e sepses neonatal principalmente por disseminação hematogênica (Furman et al., 2000; Vazquez e Villar, 2000; Khare, 2005).

Muitos estudos têm demonstrado uma consistente relação entre CIUR o aumento de mortalidade fetal e neonatal, bem como ao dano neonatal agudo como a ENC, HIV, e a presença de seqüela a longo prazo. Essa condição clínica está associada ainda a hipóxia intra-uterina crônica, índice de Apgar mais baixos ao nascimento, convulsão nos primeiros dias de vida, acidemia, maior freqüência de necessidade de suporte ventilatório, e maior taxa de sepses (Kokjh et al., 1998; McIntire et al., 1999; Bernstein et al., 2000).

Boulet et al (2006), após análise de mais de 18 mil gestações entre 25 e 42 semanas, concluíram que os recém-nascidos dessa amostra populacional que tiveram diagnóstico intra-uterino de CIUR tiveram aumento de risco de morte neonatal quando comparado ao grupo controle em todas as idades

gestacionais, no entanto, a chance de óbito neonatal foi 3 vezes maior entre aqueles com 26 semanas, enquanto os nascidos com 40 semanas a chance de morte era de 1.13, em relação ao controle.

O resultado a partir da análise bivariada, nessa pesquisa, foi discordante da literatura sobre a interferência do CIUR sobre o resultado neonatal, não demonstrando significância estatística nem com o óbito neonatal, nem com o dano pós-natal. Acreditamos que a razão possível para divergência entre o resultado por nós encontrado e a literatura atual, centre-se na baixa prevalência de diagnósticos de CIUR (n=22;12.72%) na população que integrou nosso pequeno universo amostral.

Quando ao uso de drogas peri-parto foram estudados o uso de antibiótico e corticóide dada a relevância da repercussão sobre a morbimortalidade neonatal. A cobertura com corticóide antenatal abrangeu 78.61% da amostra estudada, enquanto a necessidade de uso ante-parto ou intra-parto de antibiótico foi observado em 58.96% dos casos.

O objetivo da terapia antibiótica adjuvante na condução dos casos de amniorrexe remota ao termo é prevenir infecção ascendente de microorganismos com subsequente contaminação decidual, objetivando assim o prolongar da gestação e a redução das morbidades neonatais infecciosas e relacionadas a prematuridade. A ampla variedade de antibióticos utilizados, as diferentes rotinas de administração e duração, a heterogenicidade das populações incluídas nos estudos que, por vezes, inclui gestações com baixo risco de morbidade neonatal, bem como a variabilidade no uso concorrente de corticóide e tocolítico.

Kenyon et al (2004) em revisão sistemática da literatura do uso de antibiótico em RPPMO versus o uso de placebo em 14 trabalhos, perfazendo um total de 6559 gestações. O uso de antibiótico foi associado a uma redução estatisticamente significativa na infecção materna e a corioamnionite. Também foi observada importante redução da mortalidade perinatal (IC de 95% [0.75-1.11]), infecção neonatal (IC de 95% [0.52-0.85]), anormalidades na avaliação ultrasonográfica cerebral (IC de 95% [0.68-0.99]), hemocultura neonatal positiva (IC de 95 [0.60-0.93]), uso de surfactante (IC de 95% [0.72-0.96]), oxigenioterapia (IC de 95 [0.81-0.96]). O uso de penicilina e eritromicina foram associados a resultados benéficos sobre o resultado neonatal, enquanto o uso amoxicilina associado a clavulanato foi associado ao risco aumentado de ocorrência de ENC em recém-nascidos pré-termo.

Lahra et al (2004), no entanto, levantam questionamento sobre os efeitos benéficos da eritromicina na RPPMO, se seriam secundários a ação antimicrobiana ou devido a seu efeito imunomodulatório (especialmente anti-inflamatórios).

Mercer et al (1997) demonstrou um aumento do período de latência de 2.9 dias para 6.1 dias, em média, com uso de antibioticoterapia de amplo espectro em gestações pré-termo associado a RPPMO.

Neste trabalho científico, o uso ante-parto de antibioticoterapia profilática e/ou terapêutica não teve correlação estatisticamente significativa sobre a morbi-mortalidade neonatal. Esse resultado pode ter sido obtido dada multifatorialidade dos agravos que podem levar a dano e óbito no feto pré-termo na presença de RPPMO, na qual a infecção compreende apenas uma das muitas vertentes desse complexo contexto.

No concernente ao uso antenatal de corticóide antenatal, parece bem sedimentada na literatura médica associado à indução da maturação pulmonar fetal, redução da morte neonatal precoce e morbidades como: HIV, ENC, DBP e SAR (Mechurova, 2000; Vermillion et al., 2000; Albuquerque et al., 2002; Crowley, 2003; Hamrick et al., 2004; Blickstein et al., 2005). Segundo Grier e Halliday (2003) foram verificados benefícios a curto prazo com o uso de corticóide, observando-se melhora na função pulmonar e facilitação da extubação endotraqueal.

Neilson (2007) em recente revisão sistemática da literatura concluiu que o uso de corticóide antenatal não aumentou o risco da mortalidade materna, corioamnionite ou sepse puerperal. Quanto aos benefícios neonatais mostrou redução na mortalidade neonatal (OR: 0.69 [0.58-0.81]), da incidência de hemorragia cerebroventricular (OR: 0.54 [0.43-0.69]), da incidência de ENC (OR: 0.46 [0.29-0.74]), redução da incidência da SAR (OR: 0.66 [0.59-0.73]), redução de necessidade de suporte ventilatório e admissão em unidades de terapia intensiva (OR: 0.80 [0.65-0.99]), e infecções sistêmicas nas primeiras 48 horas de vida (OR: 0.56 [0.38-0.85]).

A efetividade de um curso incompleto de corticóide antenatal na redução da morbi-mortalidade neonatal foi testada por Elimian et al (2003). O estudo foi composto por 125 neonatos (55.6%) expostos a 12mg de betametasona antes do parto e 104 (45.4%) outros que não receberam o fármaco. Uma única dose foi associada a importante redução na taxa de HIV (IC de 95% [0.11-0.86] $p=0.03$) e redução da mortalidade neonatal (IC de 95% [0.11-0.86] $p=0.02$). Não foi observado no referido estudo, diferença entre os grupos nas taxas de ENC, DBP, PCA, ROP, corioamnionite clínica ou

histológica. Outros autores, em desenho de estudo semelhante, confirmaram a efetividade de cursos incompletos de corticóide antenatal (Vermillion et al., 2000; Aghajafari et al., 2001; Crowley, 2003). Costa et al (2006) ainda acrescenta a manutenção do benefício, já comprovado com esquema de corticóide antenatal completa, redução do tempo de permanência em ventilação mecânica, bem como da necessidade de oxigenioterapia entre 24 a 34 semanas.

Em contrapartida, no presente estudo, durante análise bivariada, encontramos risco aumentado tanto para óbito com para presença de seqüela entre os expostos ao corticóide antenatal (óbito ► OR: 3.65 [1.46-9.06] $p=0.007$); SVCS ►OR: 2.59 [1.07-6.21] $p=0.005$). As razões para a discordância dos achados desta pesquisa com a literatura atualizada a respeito do efeito protetor do corticóide sobre recém-nascidos prematuros devem-se ao reduzido tamanho da amostra que compôs o estudo, multifatorialidade dos elementos que interagem de forma complexa sobre a morbi-mortalidade neonatal, muitos dos quais não sofrem interferência dos efeitos positivos da administração antenatal do corticóide e a falta de um grupo controle com mínima homogeneidade que nos permitisse adequada comparação.

Dentre as variáveis neonatais, o peso ao nascimento e a idade gestacional destacam-se como relevantes fatores a serem levados em consideração no manejo clínico e avaliação prognóstica quanto à sobrevida e ao dano pós-natal (Dorling et al., 2006). Os resultados encontrados em relação ao peso ao nascimento foi que a média ao nascimento foi de 1482,88 gramas \pm 585,66 gramas. Cerca de 54.91% (95 casos) da amostra teve peso ao

nascimento menor 1500 gramas, enquanto 24.28% (42 casos) foram considerados como muito baixo peso.

Na análise bi-variada, tanto a chance de óbito neonatal quanto a da ocorrência dos danos neonatais, mantiveram forte associação com o peso ao nascimento menor que 1000 gramas (óbito ► OR: 10.17 [4.00-27.50] p= 0.000; SVCS ► OR:14.42 [5.13-46.79] p= 0.000). Dos 25 casos de óbito que integraram a amostra, 17 (68%) tiveram peso igual ou inferior a 1000 gramas.

O mesmo ocorreu quando consideramos o peso ao nascimento menor que 1500 gramas que na análise bivariada mostrou relação estatística relevante com os desfechos estudados (óbito ► OR: 5.14 [1.78-18.64] p=0.004; SVCS ► OR:5.89 [2.67-13.67] p=0.000).

Esses resultados vêm ao encontro do que consistentemente vem sendo demonstrado pela literatura. Shankaran et al (2004) estudaram a presença de comprometimento no desenvolvimento neurológico de crianças até dois anos de idade com histórico de muito baixo peso ao nascimento, Apgar de 1º minuto menor que 3, nascidos entre 1993 e 1999. Foram analisadas 1016 pacientes, dentre os sobreviventes, 30% tinham lesão cerebral, 5% problemas auditivos, 2% eram cegos.

Chard et al (2001), em estudo populacional sobre os fatores de risco para morte neonatal que envolveu uma amostra de aproximadamente 7000 casos de neonatos pré-termo, concluíram que o baixo peso ao nascimento demonstrou associação positiva para o aumento da mortalidade neonatal.

Em concordância, Shankaran et al (2002) realizaram um estudo multicêntrico prospectivo com objetivo de estabelecer o risco de morte neonatal nas primeiras 12 horas de vida entre recém-nascidos de muito baixo peso.

Aqueles que foram a óbito precocemente apresentaram menores índices de Apgar, peso ao nascimento mais baixos com aumento do risco a cada menos 50g (IC de 95% - OR: 1.2-1.4), menor índice de entubação e uso de ventilação mecânica. Destacam-se ainda outros fatores apontados pelo estudo como de importante risco para morte nas primeiras 12 horas de vida: ausência de uso de surfactante, sexo masculino, ausência de administração de corticóide antenatal, idade gestacional mais prematura.

Ainda buscando eventual correlação entre baixo peso ao nascimento e maior chance de seqüela pós-natal, Kim et al (1999) analisaram prematuros dicotomizando-os de acordo com o peso ao nascer (< 2000 gramas e \geq 2000 gramas). Foram encontrados fatores de riscos significativamente maiores no grupo abaixo de 2000 gramas que incluíam ventriculomegalia, HIV, sepses neonatal, longa permanência em ventilação mecânica.

A idade gestacional média corrigida pelo Ballard dos recém-nascidos que compuseram a análise foi de 31.69 ± 2.53 semanas, sendo que 50.87 % (n=88) dos casos tinham idade inferior a 30 semanas no momento do parto. Esta variável, após análise bivariada, demonstrou importante relação com o risco de agravo neonatal entre os pacientes que não evoluíram para óbito (OR: 3.78[1.82-8.01] p= 0.000), bem como para a própria chance morte no período neonatal, que foi em média 14 vezes maior entre os menores de 30 semanas (OR: 14.50 [3.80-94.17], p= 0.000).

Para muitos os principais agravos perinatais relacionados à RPPMO são determinados pela imaturidade de órgãos e sistemas fetais, concluindo desta forma que os efeitos da prematuridade são o elemento de dano neonatal entre as gestações que cursaram com amniorrexe prematura no pré-termo.

Tanir et al (2003) avaliaram 180 recém-nascidos pré-termo egressos de gestações com RPPMO e 100 neonatos oriundos de gestações com membranas intactas até o início do trabalho de parto. No primeiro grupo foi observado maior incidência de uso de antibioticoterapia e casos de corioamnionite histológica quando comparado ao segundo grupo. Ainda demonstraram maior relação de resultados neonatais adversos com relação com a prematuridade do que com a ocorrência da RPPMO. Concordante com esse achado, Steinfeld et al (1999) não acharam diferenças significativas em relação à morbidade entre neonatos egressos e não egressos de gestações com RPPMO em idade gestacional entre 34-36 semanas.

Furman et al (2001) mostrou de maneira semelhante que a RPPMO não apresenta um fator de risco isolado para a morbidade neonatal em recém-nascidos prematuros, sendo aquela afetada principalmente pela prematuridade em si, mais do que pela ocorrência da RPPMO.

Dessa forma, a idade gestacional e o peso ao nascimento estão consistentemente relacionados ao aumento na incidência da mortalidade e algumas morbidades relacionadas à prematuridade, tais como: LCV, ROP, HIV, DBP, PCA, sepses neonatal, ENC, tendo comportamento inversamente proporcional a esses (Mercer, 2003; Ward e Beachy, 2003; Dammann et al., 2005; Simhan e Canavan 2005).

Mercer et al (1999) em análise de 8523 gestações destacaram a maior prevalência e gravidade de complicações neonatal e óbito neonatal relacionadas à idade gestacional de ocorrência da RPPMO. Nesse estudo o incremento de uma semana na idade gestacional ao nascimento demonstrou um aumento significativo na sobrevivência dos nascidos entre 23 a 32 semanas de

gestação. Entre os sobreviventes ao agravo, a DBP foi à morbidade mais prevalente.

A ENC e HIV foram de rara ocorrência em recém-nascidos acima de 32 semanas. O diagnóstico de sepses, via cultura de líquido e/ou sangue, também experimentou decréscimo com o avançar da idade gestacional, principalmente a partir de 27 semanas. Embora este estudo não tenha avaliado a presença de seqüela em longo prazo, a presença de ROP e BDP ocorreu de maneira quase uniforme entre os nascidos com 23 semanas, sendo um evento incomum após 32 semanas.

Quanto ao índice de Apgar observado na avaliação do quinto minuto de vida, os recém-nascidos que obtiveram valores menores que 7 tiveram uma forte associação com risco de óbito neonatal (OR: 25.53 [9.22-77.15] $p= 0.000$). Em relação ao desfecho da sobrevida com seqüela, não houve relação estatisticamente significativa quanto correlacionada a esta variável.

A não correlação com a presença de dano neonatal pode ser reflexo do fato do índice de Apgar não ser um bom indicador para asfixia neonatal em prematuros, principalmente aqueles com muito baixo peso. Segundo Snyder e Clothier (2000) um índice de Apgar baixo pode não refletir de fato um estado hipóxico entre recém-nascidos prematuros e os classificados como pequenos para idade gestacional, devido a maior hipotonicidade, maior tendência a apresentarem extremidades cianóticas e menor responsividade aos estímulos. Segundo os mesmos autores outras causas de Apgar com baixos valores sem concomitância de estados asfíxicos são: insultos metabólicos, trauma, depressão por analgésicos ou anestesia materna, distúrbios neuromusculares

ou malformações pulmonares. Além disso, ainda que um baixo escore de Apgar possa sinalizar um neonato deprimido, ele não indica a duração ou gravidade do insulto específico ou a resposta adaptativa fetal.

Quando abaixamos o ponto de corte do Apgar de quinto minuto para valores menores do que 5 e correlacionamos aos desfechos estudados encontramos relevância estatística na análise bivariada (Óbito neonatal ►OR: 11.37 [3.86-34.67] $p= 0.000$; SVCS ►OR: 7.14 [1.45-53.20] $p= 0.021$).

Semelhante aos resultados encontrados, Moster et al (2001) em estudo de coorte populacional estudaram mais de 235 mil recém-nascidos com peso menor ou igual a 2500 gramas, comparando aqueles com Apgar de quinto minuto entre 0-3 com aqueles cujo referido escore ficou entre 7-10. Concluíram que risco de morte neonatal e dano cerebral era maior quando o Apgar de 1º minuto assim como o de 5º minuto ficavam entre 0-3, aumentando em 642 vezes e 145 vezes, respectivamente, o risco dos referentes agravos. Caravale et al (2003) apontam o índice Apgar de 5º minuto abaixo de 5 como um preditor para risco de comprometimento neurológico fetal ($p= 0.0001$), principalmente a quadro convulsivo no período neonatal.

Murata et al (2005), em concordância com o exposto, também demonstraram que a referida variável pode ser um fator perinatal de risco para LCV entre recém-nascidos pretermos com risco de ocorrência em média 3 vezes maior que no grupo controle.

A presença de PCA, agravo de íntima correlação com a prematuridade, foi constatada em 11.56% ($n= 20$) dos recém-nascidos prematuros que integram o estudo. Destes, 85% tinham idade gestacional inferior a 30 semanas e 75% tinham peso inferior a 1000 gramas ao nascimento. Sendo,

assim, estabelecida importante associação desse agravo com a presença de seqüelas entre os sobreviventes na análise bivariada (OR: 18.51 [4.46-126.39], $p=0.000$). Contudo, para o desfecho óbito neonatal, não foi observado relação estatisticamente significativa.

Os achados da pesquisa estão em sintonia com a literatura científica que estabelece a maior prevalência do referido insulto em recém-nascidos de baixo peso ao nascimento e idades gestacionais mais remotas ao termo (Bell e Acarregui, 2001; Zahka e Patel, 2002, Shimada et al., 2003). Segundo Baptista et al (1999) esta condição está associada a maiores freqüências de terapia com surfactante, ventilação mecânica, DBP, ENC, HIV. Bassan et al (2006) ainda destacam a PCA como um fator independente de risco para dano cerebral em recém-nascidos pré-termos e com baixo peso, correlacionando o achado com o decréscimo do fluxo sangüíneo diastólico e, pela veia cava superior, conduzindo a distúrbios perfusionais e de oxigenação cerebral.

Markham (2006) ainda chama atenção para a correlação entre PCA e ocorrência de doenças pulmonares crônicas (DPC), que incluem a DBP. Uma das dificuldades de estabelecer uma relação de causa e efeito, sobretudo em recém-nascido de muito baixo peso, ou seja, ainda não consenso, se a manutenção do canal arterial patente contribui para as DPC ou, se estas impedem o fechamento fisiológico do canal arterial. Em alguns neonatos prematuros com membrana hialina observa-se um shunt significativo através do PCA, cujo fechamento tardio advém da hipóxia associada, acidose, hipertensão pulmonar secundária a vasoconstricção, hipotensão sistêmica, imaturidade e liberação local de prostaglandina, que dilatam o canal (Stoll e Kliegman, 2002). No entanto, fechamento precoce do PCA não reduz a

freqüência de ocorrência de DPC em recém-nascidos prematuros (Fowlie, 2002; Cooke et al., 2003).

Embora a maior parte dos recém-nascidos integrantes deste estudo tenha necessitado de assistência em unidade de tratamento intensivo (n=149; 86,13%), apenas 14% dos casos careceram de RCP que em valores absolutos, representam 24 neonatos, destes 13 evoluíram para óbito. A necessidade de RCP esteve ligada tanto ao risco de morte, quando ao de dano futuro entre os sobreviventes na análise inicial bivariada (Óbito ► OR: 13.13 [4.85-36.86], p=0.000; SVCS ► OR: 11.51 [2.60-81.25] p= 0.001). A necessidade de UTI neonatal teve relação estatisticamente favorável à ocorrência de seqüela pós-natal na análise bivariada (OR: 9.22 [1.59-200.50] p=0.023), mas para o óbito, o qual não mostrou associação significativa.

A maior gravidade apresentada por esses recém-nascidos que precisaram de internação em UTI associado à excelente qualidade do centro terciário, o qual dispõe de recursos propedêuticos e terapêuticos apropriados para as morbidades que envolvem esta população específica, podem explicar esses resultados preliminares.

Haddad et al (2000), em estudo retrospectivo, avaliaram os resultados perinatais em recém-nascidos que foram vitoriosamente ressuscitados após Apgar zero no 1º e 5º minuto de vida. Compôs a amostra 81603 neonatos, destes apenas 33 preencheram critérios para inclusão na pesquisa. A taxa de mortalidade global do estudo foi de 67% (n=22), sendo de 100% entre aqueles com peso inferior a 750 gramas, decrescendo para 38% entre aqueles com peso ao nascimento maior ou igual a 2500 gramas. Nove dos sobreviventes tiveram diagnóstico de encefalopatia hipóxico-isquêmica. Em apenas 7 dos 11

sobreviventes foi possível o acompanhamento mais prolongado. Três deles, a curto prazo (por volta de 1 ano de vida), mantinham as anormalidades clínicas e radiológicas já manifestas quando da alta hospitalar. Entre outros quatro, o primeiro tinha paralisia cerebral espástica e atividade não independente até os 9 anos de vida: o segundo também foi acompanhado até idade similar ao anterior e apresentava importante retardo mental; o terceiro, embora tivesse desenvolvimento neurológico normal até os 12 anos de idade, tinha hemiparesia de membro superior direito relacionado a toco-traumatismo por distócia de ombro e, o quarto, apresentava desenvolvimento neurológico normal até os cinco anos, sem co-morbidades associadas.

Muitos recém-nascidos prematuros, principalmente os de muito baixo peso ao nascimento, requerem abordagem inicial com suporte ventilatório, seja por imaturidade ou síndrome do desconforto respiratório. Muitos estudos têm buscado a relação entre o uso de ventilação mecânica e o resultado neonatal, sobretudo no tocante a duração e estratégias de suporte ventilatório entre prematuros, embora ainda sejam poucos os estudos de acompanhamento a longo prazo dessas crianças. Walsh et al (2005), em estudo retrospectivo multicêntrico, estudaram a mortalidade e a repercussão sobre o desenvolvimento neurológico entre crianças com peso ao nascimento inferior a 1000 gramas comparando aquelas que necessitaram de ventilação mecânica por longos períodos com aquelas que requereram tal suporte por um período mais curto. Observou-se um aumento na prevalência de desenvolvimento neurológico subnormal, avaliado pela escala de Baley, cegueira, surdez e paralisia cerebral, quando o tempo de permanência em ventilação mecânica era superior a 28 dias. Cem por cento dos que permaneceram com suporte

ventilatório por mais de 120 dias foram classificados como tendo desenvolvimento neurológico anormal para a idade. Dos ventilados por mais de 60 dias, 24% dos sobreviventes não tinham qualquer seqüela no desenvolvimento neurológico.

Grier e Halliday (2003) destacam o potencial lesivo da permanência em ventilação mecânica, sobretudo quando associada a altos níveis de oxigênio, a infecções pulmonares, a sepse neonatal e a muito baixo peso ao nascimento, podendo causar reação inflamatória pulmonar responsável em última instância pela doença pulmonar crônica ou DBP.

A injúria pulmonar em recém-nascidos submetidos à ventilação mecânica pode estar relacionada não só a um processo inflamatório, mas também ao dano da estrutura alveolar, fibrose e edema. Esta lesão não é uniforme e está associada a disfunção do surfactante. Outros mecanismos envolvidos no dano pulmonar incluem elevada pressão aérea (barotrauma), amplo volume gasoso, colapso alveolar e reexpansão, e a injúria oxidativa, esta última de especial importância na população de prematuros devido à relativa deficiência de enzimas antioxidantes endógenas (Saugstad, 2001; Attar e Donn, 2002; Davis, 2002).

Bassan et al (2006) estabeleceram correlação estatisticamente significativa entre o suporte ventilatório utilizando alta frequência e o dano cerebral em recém-nascidos de muito baixo peso ($p < 0.005$). Embora a necessidade de suporte com alta frequência fale a favor de maior gravidade dos recém-nascidos envolvidos, os referidos autores sugerem que o insulto cerebral possa ser secundário ao aumento da pressão intra-torácica e venosa

central que, por sua vez, elevaria a pressão venosa cerebral, aumentando o risco HIV sobretudo em vigência de prematuridade onde observa-se importante fragilidade capilar.

Yanovitch et al (2006) em análise de 259 prematuros com peso entre 1250 gramas e 1800 gramas, apontaram a permanência em ventilação mecânica como um bom preditor de desenvolvimento de ROP ($p=0.001$), sobretudo quando associado a idades gestacionais mais imaturas e baixo peso.

Em nossa amostra, 34.68% ($n=60$) dos recém-nascidos necessitaram de ventilação mecânica, destes, 19 casos (31.7%) evoluíram para óbito no período neonatal, 49 (81.7%) tinham peso inferior ou igual a 1500 gramas ao nascimento e 27 (45%) destes neonatos que sobreviveram aos agravos, mas fizeram uso de suporte ventilatório apresentaram uma ou mais das seqüelas estudadas. Na análise bivariada encontramos forte associação tanto com o risco de morte neonatal quanto com a presença de morbidade entre os que sobreviveram (Óbito ► OR: [3.12-23.71] $p=0.000$; SVCS ► OR: [3.70-18.98] $p=0.000$).

Com o intuito de avaliar em conjunto o poder de associação das variáveis analisadas, os dados foram submetidos a ajuste multivariado, passo a passo, modulando as consideradas independentes e que mostraram associação com os desfechos morte neonatal e sobrevida com seqüela até um valor de $p < 0,25$. A adoção da maior abrangência do valor p teve como finalidade observar a potencialidade e interação entre um maior número de elementos que podem cooperar entre si para os desfechos em apreciação.

Dessa forma, o modelo logístico inicial para o desfecho óbito neonatal teve como variáveis selecionadas, a partir do nível de significância mencionado ($p < 0.25$), as mencionadas na tabela 10. Dessas, as que tiveram associação de relevância estatística foram: baixo peso ao nascer (OR:0.022 [0.00-0.55] $p=0.020$), muito baixo peso ao nascer (OR: [1.26-69.00] $p=0.029$) e o Apgar de 5º minuto < 7 (OR: 15.55 [2.73-88.39] $p=0.002$).

Após a realização de várias simulações tendo como base o modelo inicial procurou-se retirar as variáveis com menor poder de associação, eliminando possíveis co-linearidades visando escolher o modelo mais representativo do ponto de vista da predição (tabelas 11).

As variáveis que se mantiveram independentemente relacionadas ao risco óbito neonatal, com significância estatística, foram: o peso ao nascimento menor que 1000 gramas (OR: 3.66 [1.15-11.66] $p=0.028$), foi a presença de asfixia perinatal, representado pelo índice de Apgar de 5º minuto < 5 (óbito ► OR: 14.32 [3.35-61.32] $p=0.000$), a corioamnionite (OR: 11.37 [1.32-95.73] $p=0.027$) e a necessidade de reanimação cardiopulmonar (OR: 6.61 [1.80-24.24] $p=0.004$).

Os resultados da análise multivariada descrevem de forma apurada o perfil dos recém-nascidos que ao agregarem fatores de risco a sua própria condição de prematuro, acabam por evoluir para óbito mesmo em detrimento de todo o aparato tecnológico e terapêutico a eles oferecido. Em geral, prematuros extremos, com muito baixo peso, asfíxicos graves e aqueles com comprometimento infeccioso e/ou inflamatório intra-uterino, como demonstrado em muitos trabalhos. (McIntire et al., 1999; Cornette, 2004; Shankaran et al., 2004; Kallapur e Ikegami, 2006; Romero et al., 2006).

Segundo Gomez et al (1998) a resposta inflamatória fetal observada em vigência de insulto infeccioso intra-uterino seria equivalente ou até mais agressiva e de pior evolução do a síndrome inflamatória sistêmica observada no adulto. Observa-se a elevação de uma gama de interleucinas (IL- 1, IL-6, IL, IL-8), comprovada tanto pela análise do sangue colhido do cordão quanto por simulações em modelos animais.

Dorling et al (2006), em estudo multicêntrico envolvendo recém-nascidos de muito baixo peso, encontraram redução da taxa de mortalidade diretamente proporcional ao acréscimo do peso ajustado para a mesma faixa de idade gestacional (IC de 95% [0.71-0.86] OR: 0.78 por 100 gramas de diferença).

Ward e Beachy (2003) ainda destacam o papel de importância do peso quando comparado a idade gestacional na avaliação prognóstica neonatal, chamando atenção para o fato de que, embora a idade gestacional seja considerada um melhor preditor de maturação fisiológica e funcional e de subseqüentes complicações, esta não pode ser precisada de forma tão adequada quanto o peso.

No concernente ao desfecho SVCS, as variáveis receberam tratamento estatístico semelhante ao anteriormente descrito buscando um modelo logístico final com a melhor predição e a inclusão daquelas com maior poder de associação. Dessas, provaram ter associação estatisticamente significativa ($p < 0.05$) as seguintes: peso ao nascimento < 1000 gramas (OR: 6.09 [1.55-23.87] $p=0.010$), índice de Apgar de 5º minuto < 5 (OR: 22.50 [2.01-251.92] $p=0.012$), presença de colonização cervical positiva (OR: 2.80 [1.02-7.68] $p=0.046$), a PCA (OR: 6.96 [1.11-43.59] $p=0.038$).

Mais uma vez o muito baixo peso ao nascer, a história de asfixia intra-uterina ou peri-parto e a associação a plausível contaminação infecciosa intra-uterina aparecem como fatores de suma relevância na determinância de danos a múltiplos órgão e sistemas fetais, que podem resultar em presença de seqüela entre os neonatos sobrevivente.

A colonização cervical não teve associação estatisticamente significativa na análise bivarida ($p > 0.05$), mas na modelagem multivariada, mostrou relação no limite da significância com o risco de seqüela pós-natal. Esse achado foi observado por muitos autores, principalmente em relação à positividade para EGB.

Segundo Goldenberg et al (2002), as evidências apontam para o fato de que a maioria dos partos prematuros seja causada por infecções bacterianas do corioamnio, com origem do trato genital inferior. Os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pelo trabalho de parto prematuro e pela RPPMO, neste caso, envolvem uma resposta inflamatória sistêmica, com aumento de citocinas, prostaglandinas, colagenases e metaloproteinases (Gomez et al ., 1997; Remington e Klein, 2001; Jacobsson et al., 2003; Hagberg et al., 2005; Vadillo-Ortega e Estrada-Gutiérrez, 2005; Moore et al., 2006).

Mais de 130 diferentes espécies de bactérias podem estar envolvidas na infecção intra-uterina oriunda do trato genital inferior destacando-se o *Ureaplasma Sp* e *Mycoplasma Sp* como os agentes mais comumente identificados. Outros de importante prevalência, com possíveis e expressivas repercussões para o binômio materno-fetal, são: *Mobiluncus Sp*, *Bacteróides Sp*, GBS, *E. coli*, *Gardenerella vaginalis* (Andrews et al., 1995; Goldenberg et

al., 2006). Outros trabalhos chamam atenção para as elevadas taxas de cultura positiva obtidas por amniocentese transabdominal no momento do diagnóstico da RPPMO, que varia de 25% a 40%, havendo correlação direta com resultados neonatais adversos secundários ao processo inflamatório sistêmico desencadeado no feto pela ação microbiana (Blackwell et al., 1999; Bashiri et al., 1999; Asrat, 2001; Simnham e Canavan., 2005).

A colonização cervical pelo GBS tem sido amplamente estudada dada sua relação com a ocorrência de sepses neonatal precoce (dez vezes mais freqüente entre recém-nascidos pré-termos), sendo facilitada à ascensão deste microorganismo quando há ocorrência das membranas amnióticas, embora o feto possa ser contaminado na passagem pelo canal de parto, ou por via hematogênica, mesmo em presença de membranas intactas.

A colonização cervical pelo GBS tem sido associada significativamente com parto prematuro, RPPMO, febre pós-parto, e aumento nas taxas de mortalidade e morbidade neonatal, embora as taxas de letalidade em países em desenvolvimento tenham experimentado importante decréscimo nas últimas décadas (Shet e Ferrieri, 2004; Stoll et al., 1998; Wendal et al., 2000; Velappi et al ., 2003).

Shuachat (1999) demonstrou em sua análise retrospectiva uma queda dramática, nos Estados Unidos, na taxa de letalidade secundária a complicações clínicas relacionadas ao GBS, de 50% nos anos 70 para 6% na década de 90. Embora as manifestações clínicas neonatais iniciais mais freqüentes sejam a pneumonia e a septicemia, em 5% a 10% dos acometidos também podem evoluir com meningite. Destes, em torno de 20% apresentarão

alguma seqüela neurológica, incluindo perda auditiva neurossensorial, retardo mental, cegueira cortical e convulsões (Shet e Ferrieri, 2004).

Finalizando a análise multivariada do desfecho em questão, destacamos a presença de ducto arterial patente como um fator independentemente associado ao desfecho sobrevida com seqüela. Aqui observamos mais um agravo relacionado diretamente à prematuridade como mais um co-fator facilitador de insulto que se agrega a outros já pontuados ao longo dessa exposição, para incrementar as taxas de morbi-mortalidade neonatal.

Percebe-se como fartamente documentado na literatura médica atualizada que o dano adicional causado pelo agravo hipóxico acrescido a prematuridade majora de forma expressiva as taxas de morbi-mortalidade neonatal (Moster et al., 2001; Caravale et al., 2003; Bassan et al 2006).

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dessa forma, ao cabo da análise das múltiplas variáveis de natureza obstétrica e neonatal cotejadas neste estudo, destacam-se como os principais fatores que tiveram relação com o risco aumentado de evolução para óbito neonatal entre prematuros egressos de gestação cujo amniorrexe ocorreu remota ao termo: o peso ao nascimento menor que 1000 gramas, que praticamente triplicou o risco de morte quando comparados aos recém-nascidos de maior peso (OR: 3.65 [1.14-11.66] $p=0.028$); processos infecciosos intra-uterinos, caracterizado pela documentação clínica e/ou histológica de corioamnionite (OR: 11.37 [1.32-95.73] $p=0.027$); a asfixia perinatal, tendo o índice de Apgar de 5º minuto < 5 como referencial (OR: 14.33 [3.35-61.32] $p=0.000$) e a necessidade de reanimação cardiopulmonar (OR: 6.61[1.80-24.24] $p=0.004$).

Quando concentramos nossa análise entre os sobreviventes, as maiores chances de seqüela foram correlacionadas aos seguintes fatores associados à RPPMO: o rastreio pré-natal positivo para colonização cervical de microorganismos correlacionados a amniorrexe prematura e trabalho de parto pré-termo (OR: 2.80 [1.08-7.68] $p=0.046$); o diagnóstico de persistência do canal arterial (OR: 6.96 [1.12-43-59] $p=0.038$); semelhante ao desfecho óbito neonatal, o peso ao nascimento menor que 1000 gramas teve importante destaque como fator de risco para SVCS (OR: 6.09 [1.55-23.87] $p=0.010$) e a variável com maior associação estatisticamente significativa foi a presença de asfixia perinatal (OR: 22.50 [2.01-251.92] $p=0.012$).

Em síntese, a análise da mortalidade neonatal e das morbidades pós-natais associadas ao nascimento pré-termo e de seus fatores de riscos é essencial para identificar possíveis impactos de mudanças sociais e econômicas e dos avanços, e eventuais retrocessos, da cobertura e da qualidade dos serviços de saúde. Colaborando ainda com a elucidação de elementos da cadeia de eventos determinantes dos dados desfechos e a identificação de grupos expostos a diferentes constelações de fatores, e para detecção das diferenciadas necessidades de saúde desse subgrupo populacional, subsidiando intervenções voltadas à redução dos óbitos no período neonatal e a incidência de sobrevida com seqüela.

Embora, como exaustivamente discutimos, a mortalidade e a morbidade neonatal sejam resultantes de uma estreita e complexa relação entre as variáveis biológicas, é importante ressaltar que elementos sócio-econômicos e culturais, bem com fatores assistências à saúde devem fazer parte de estratégias de ação rumo à redução das expressivas taxas de morbi-mortalidade neonatal dos países em desenvolvimento.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aghajafari F, Murphy K, William A, Ohlsson A, Amankwab K, Matthews S, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids. A systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2001;183:1073-80.

Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994; 331:1480-7.

Aiello LP, Pierce EA, Foley ED. Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:290-9.

Albertine KH, Jones GP, Starcher BC, et al. Chronic lung injury in preterm lambs. Disordered respiratory tract development. *Am J Respir Care Med* 1999; 159:945-58.

Albuquerque ICC, Amorim MMR, Meneses J, Katz L, Santos LC. Avaliação do impacto do corticóide antenatal para avaliação da Maternidade-escola Brasileira. *RBGO* 2002;24(10)655-661.

Alexander JM, Gilstrap LC, Cox SM, McIntire DM, Leveno KJ. Clinical chorioamnionitis and prognosis for very low birth weight infants. *Obstet Gynecol* 1999;725-29.

Allen J, Zwerdling R, Ehrenkmaz R, Gaultier C, Geggel R, Greenough A, et al. Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 356-396.

Almeida MFB. Ruptura das membranas. In: Rugolo LMSS editor. *Manual de neonatologia*. São Paulo: Editora: Revinter; 2000.p.245-48.

Almeida, MVL. Amniorrexe prematura. In: Vasconcelos MJA, Franco MJ, Sá RAM, Bornia RG, editores. *Obstetricia Básica*. Rio de Janeiro Editora Atheneu; 2004. p.217-222.

Alon T, Hemo I, Itin A, et al. vascular endothelial growth factors acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity. *Nat Med* 1995; 1:1024-8.

Amiel-tison C, Korobkin R. Problemas neurológicos. In: *Alto risco em neonatologia*. Rio de Janeiro: editora Guanabara Koogan; 195.p. 326-7.

Ancel P, Marret S, Larroque B, Arnaud C, Zupan-simunek V, Voyer M, et al. Are maternal hypertension and small-for-gestational age risk factors for severe intraventricular hemorrhage and cystic periventricular leukomalacia? Results of the EPIPAGE cohort study *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:178-84.

Andrews W W, Sibai BM, Thom EA, Dudley D, Ernest JM, Mcvellis D, et al. Randomized Clinical trial to prevent spontaneous preterm delivery in the fetal fibronectin-positive women. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 847 - 55.

Andrews WW, Goldenberg RL, Houth JC. Preterm labor: emerging role of genital tract infections. *Infect Agents Dis* 1995;4:196-211.

Arechavaleta - Velasco F, Ogando D, Parry S, Vadillo - Ortega F. Production of matrix metalloproteinase-9 in lipopolysaccharide - stimulated human amnio occurs though an autocrine and paracrine pro-inflammatory cytokine - dependent system. *Biol Reprod* 2002;67:1952-1958.

Asrat T. Intra-amniotic infection in patients with preterm prelabor rupture of membranes. Pathophysiology, detection, and management. *Clin Perinatol* 2001; 28: 735 - 751.

Athayde N, Romero R, Maynom E. A role for the novel cytokine in pregnancy and parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:989-994.

Attar MA, Donn SM. Mechanisms of ventilator-induced lung injury in premature infants. *Semin Neonatal* 2002;7(5):353-60.

Avery ME, Oppenheimer EH. Recent increase in mortality from hyaline membrane. *J Pediatr* 1960; 57:553.

Ballard JL., et al. New Ballard Score Expanded. *J Pediatr* 1991;119:417-21.

Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon J. Bronchopulmonary dysplasia:clinical presentation. *J Pediatr* 1979; 95:819-23.

Baptista MJ, Correia-Pinto J, Areias JC, Guimarães H. Patent ductus arteriosus in neonatal intensive care *Ver Port Cardiol* 1999;18(12):1095-100.

Bancalari E. Neonatal Chronic lung disease. In: Fanaroff AA, Martin RJ. *Neonatal-perinatal Medicine - Disease of fetus and infant*. Rio de Janeiro: Editora Mosby; 2002.v.2, p.1057-80.

Bancalari E, Claire N, Sosenko IRS. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol* 2003; 8:63-71.

Bang A, Reddy MH, Deshmukh MD. Child mortality in Maharashtra. *Economic political Weekly* 2002;37:4947-65.

Barros JCR. Recém-nascido normal: Caracteres e assistência. In: Bussâmara Neme organizador. *Obstetrícia Básica*. São Paulo Editora Savier; 1995.p.165-69.

Bashiri A, Herowitz S , Huleihet M, Hockman R, Dukler D, Mazon M. Elevated concentrations of interleukine-6 in intra-amniotic infection with ureaplasma urealyticum in asymptomatic women during genetic amniocentesis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78:379-382.

Bassan H; Feldman HA, Limperopoulos C, Benson CB, Ringer AS, Veracruz E, et al. Periventricular hemorrhagic infarction: Risk factors and neonatal outcome. *Pediatr Neurol* 2006;35:85-92.

Bejar R, Woznide P, Allard, M, Benirschke K, Vaucher Y, Coen R, et al. Antenatal origin of neurologic damage in newborn infants. *Am J Obstet* 1998; 159 Suppl 2:357-64.

Belfort P. Aminiorrexe prematura. In Rezende, J. *Obstetrícia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan;1991. p 632-9.

Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD000503.

Bendon RW, Faye-Petersen O, Pavlova Z, Qureshi F, Mercer B, Miodovnik, et al. Fetal membrane histology in preterm premature rupture of membranes: Comparasion to controls, and between antibiotic and placebo treatment. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Units Network. *Pediatr Dev Pathol* 1999;2:552-8.

Bennett SL, Cullen JB, Sherer DM, Woods JJ. The ferning and nitrazine test of amniotic fluid between 12 and 41 weeks gestation. *Am J Perinatol* 1993; 10:101-104.

Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohisson A, Golan A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(1 Pt 1):198-206.

Bertini AM, Taborda W, Amed, AM, Porto AGM. Ruptura prematura das membranas. In: Benzecry, R, organizador. *Tratado de Obstetrícia Febrasgo*. Rio de Janeiro: editora Revinter; 2000 . p.138-176.

Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, et al. Cognitive and behavioural outcome of school-age children who were born preterm: a meta-anlysis. *JAMA* 2002; 288:728-37.

Birch EE e O'Connor AR. Preterm birth and visual development. *Semin Neonatol* 2001; 6:487-497.

Blackman JA, McGuinness GA, Bale JF, et al. Large postnatally acquired porencephalic cysts: unexpected developmental outcomes. *J Child Neuro*1991; 6: 58-64.

Blackwell SC, Berry SM. Role of amniocentesis for diagnosis of subclinical intra-amniotic infection in preterm premature rupture of the membranes. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1999; 11:541-547.

Bland RD. Neonatal chronic lung disease in the post-surfactant era. *Bio Neonate* 2005; 88:181-91.

Blickstein I, Shinwell ES, Lusky A, reichman B. Plurality-dependent risk of respiratory distress syndrome among very-low-weight infants and antepartum corticosteroid treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 360-4.

Borgida AF, Mills AA, Feldman DM, Rodis JF, Egan JF. Outcome of pregnancies complicated by rupture membranes after genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:937-9.

Bottoms SF, Paul RH, Mercer BM, MacPherson CA, Caritis SN, Moaward AH, et al. Obstetrics determinants of neonatal survival: Antenatal predictors of neonatal survival and morbidity in extremely low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:665-9.

Boulet SL, Alexander GR, Salihu HM, Kirby RS, Carlo WA. Fetal growth risk curves: Defining levels of fetal growth restriction by neonatal death risk. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:1571-7.

Caravale B, Allemand F, Libenson MH. Factors predictive of seizures and neurologic outcome in perinatal depression . *Pediatr Neurol* 2003;29:18-25.

Charafeddine L, D'Angio CT, Phelps DL. Atypical Chronic lung disease patterns in neonates. *Pediatrics* 1999;103:759-65.

Charafeddine L, D'Angio CT, Phelps DL. Atypical chronic disease patterns in neonates. *Pediatrics* 1995; 126:605-10.

Chard T, Penney G, Chalmers J. The risk of neonatal death in relation to birth weight and maternal hypertensive disease in infants born at 24-32 weeks. *Eur J obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 95:114-118.

Chien LY, Whyte R, Aziz K, Thiessen P, Matthew D, Lee SK. Improved outcome of preterm infants when delivered in tertiary care centers. *Obstet Gynecol* 2001; 98:247-52.

Clyman RI, Chan CY, Mauray F, et al. Permanent anatomic closure of the ductus arteriosus in newborn baboons: the roles of postnatal constriction, hypoxia, and gestation. *Pediatr Res* 1999;45:19-29.

Coalson JJ. Pathology of chronic lung disease of early infancy. In: Bland RD, Coalson JJ editores. Chronic lung disease in early infancy. New York: Editora Marcel Dekker; 2000.p.85-124.

Cooke L, Steer P, Woodgate P, Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2003;CD003745.

Cornette L. Fetal and neonatal inflammatory response and adverse outcome. Sem Fetal Neonat Med 2004; 9:459-70.

Costa S, Zecca E, De Luca D, De Carolis MP, Romagnoli C. Efficacy of a single dose of antenatal corticosteroids on morbidity and mortality of preterm infants. Eur J Obstet Gynecol, [In Press, corrected proof] 2006. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.ejogrb.2006.05-006> (acessado em 28/Jan/2007).

Craven CM, Ward K. Fetal endothelial cells express vascular cell adhesion molecule in the setting of chorioamnionitis. Am J Reprod Immunol 2000;259-263.

Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth Cochrane. Database Syst Rev 2000; 2:CD000065.

Crowley P. Antenatal Corticosteroids - Current thinking. BJOG 2003;110 suppl 20:77-78.

Cunningham FG, McDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC. Preterm birth. In: Williams Obstetrics. Rio de Janeiro Editora Apple & Lange; 2000.p.797-826.

Dammann O, Leviton A. Maternal intrauterine infection, Cytokines and brain damage in the premature infant. Pediatr Res 1997; 42:1-8.

Dammann O, Leviton A. Inflammatory brain damage in preterm newborns-dry numbers, wet lab, and causal inference. Early Hum Dev 2004; 79:1-15.

Dammann O, Leviton A, Gappa M, Dammann C. Lung and brain damage in preterm newborns, and their association with gestational age, prematurity subgroup, infection/inflammation and long term outcome. BJOG 2005;112 Suppl 1:4-9.

Davis JM. Role of oxidant injury in the pathogenesis of neonatal lung disease. Acta Paediatr 2002;919(437):23-5.

De Felice C, Toti P, Laurini RW. Early neonatal brain injury in histologic chorioamnionitis. J Pediatr 2001;138:101-104.

de Vries LS, Rademaker KJ, Groenendaal F. Correlation between neonatal cranial ultrasound, MRI in infancy and neurodevelopment outcome in infancy and intraventricular hemorrhage with and without unilateral parenchymal involvement. Neuropediatrics 1998;29:180-8.

Deguchi K, Mizuguchi M, Takashima S. Immunohistochemical expression of tumor necrosis factor in neonatal leukomalacia. *Pediatric Neurology* 1996; 14:13-16.

Devlieger R, Millar LK, Bryant-Greenwood G, Lewi L, Deprest JA. Fetal membrane healing after spontaneous and iatrogenic membrane rupture: A review of current evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 20:1-9.

Dorling J, D'Amore A, Salt A, Seward A, Kaptoge S, Holliday S, et al. Data collection from very low birth weight infants in a geographical region: Methods costs, and trends in mortality, admission rates, and resources utilisation over a five year period. *Early Hum Develop* 2006;82:117-124.

Elimian A, Verma U, Beneck D, Cipriano R, Visintainer P, Tejani N. Histologic chorioamnionitis, Antenatal Steroids, and Perinatal outcomes. *Obstet Gynecol* 2000;96:333-6.

Elimian A, Fizueroa R, Spitzer AR, Ogburn PL, Wiencek V, Quirk JG. Antenatal Corticosteroids: Are incomplete courses beneficial? *Obstet Gynecol* 2003;102:352-5.

El-Metwally D, Vohr B, Tucker R. Survival and neonatal morbidity at the limits of viability in the mid 1990s: 22 to 25 weeks. *J Pediatr* 2000; 137:616-22.

Evans N, Malcom G, Osborn D. Diagnosis of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Neoreviews* 2004;5:86-97.

Fang S. Management of preterm infants with intrauterine growth restriction. *Early Hum Develop* 2005;81:889-900.

Fillipone M, Sartor M, Zachello F, Baraldi E. Flow limitation in infants with bronchopulmonary dysplasia and respiratory function at school age. *Lancet* 2003; 753-754.

Fowlie PW. Intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD000174.

Friedman ML, McElin TW. Diagnosis of rupture of fetal membranes. Clinical study and review of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1969;104:544-550.

Friendly DS. Distúrbios oculares. In: Avery GB, Fletcher MA, McDonald MG, et al. *Neonatologia- Fisiopatologia e tratamento do recém-nascido*. Minas Gerais: Editora MEDSI; 1999.p. 1193-1208.

Furman B, Shoham-Vardi I, Bashiri A, Erez O, Mazor M. Clinical Significance and outcome of preterm prelabor rupture of membranes: population - based study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;92:209-216.

Furman B, Shoham-Vardi I, Bashiri A, Erez O, Mazon M. Preterm premature rupture of membranes is not an independent risk factor for neonatal morbidity. *J Matern Fetal Med* 2001;10(2):107-11.

Gibbs RS. The relationship between infections and adverse pregnancy outcomes: Na overview . *Ann Periodontol* 2001; 1(6): 153-63.

Goldenberg RL, Houth JC, Andrews WW. Intrauterine Infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2002; 342: 1500 - 1507.

Goldenberg RL, M. Watha , Read J S, Adeniyi - Jones S, Sinkala M, Msmanger G et al. The HPTN 024 Study: The efficacy of antibiotics to prevent choriomnionits and priterm birth. *Am J obstet gynecol* 2006; 194: 650 - 61.

Goldenberg RL, Rouse DJ. The prevention of premature birth. *N Engl J* 1998; 339: 313 - 20.

Gomez R, Ghezzi F, Romero R, Muñoz H, Tlosa JE, Rojas I. Premature labor and intraamniotic infection. *Clinics in perinatology* 1995; 22 Suppl 2:281-341.

Gomez R, Romero R, Edwin SS, David C. Pathogenesis of preterm labor and preterm rupture of membranes associated with intraamniotic infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:135-176.

Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazer M, Berry SM. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet gynecol* 1998; 179 suppl 1: 194-202.

Gonçalves DD. Amniorrexe prematura do pré-termo: Fatores ligados aos desfechos sepse neonatal precoce e displasia broncopulmonar (Dissertação de Mestrado). Rio de Janeiro: Pós-graduação em saúde da criança e da mulher, Instituto Fernades Figueira, Fundação Oswaldo Cruz; 2004.

Graham EM, Holcroft CJ, Rai KK, Donohue PK, Allen MC. Neonatal cerebral white-matter injury in preterm infants is associated with culture positive infections and only rarely with metabolic acidosis. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:1305-10.

Greenough A. Measuring respiratory outcome. *Semin Neonatol* 2000; 5:119-126.

Greenough A , Alexander J, Burgess S, et al. Health care utilisation of chronic lung disease infants related to hospitalisation for respiratory syncycial virus. *Arch Dis Child* 2001; 85:463-468.

Greenough A, Alexander J, Burgess S, Chetcuti PAJ, Cox S, Lenney W, et al. Home oxygen status on rehospitalisation and primary care requirements of chronic lung diseases. *Arch Dis Child* 2002; 86:40-43.

Greenough A. Bronchopulmonary dysplasia – Long term follow up. *Paediatric Respiratory Reviews* 2006; 7: S189-S191.

Gomes VGG. Influência da corioamnionite no período neonatal em recém-natos de muito baixo peso ao nascer (Dissertação de Mestrado). Rio de Janeiro: Pós-graduação em Saúde da Criança e da Mulher, Instituto Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz; 2004.

Grier DG, Halliday HL. Corticosteroids in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatal* 2003;8(1):83-91.

Hack M., et al. Outcomes of children of extremely low birth weight and gestational age in the 1990's. *Early Hum Dev* 1999; 53:193.

Haddad B, Mercer BM, Livingston JC, Talati A, Sibai BM. Outcome after successful resuscitation of babies born with Apgar scores of 0 at both 1 and 5 minutes. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:1210-4.

Hagberg H, Carina M, Jacobsson B. Role of cytokines in the preterm labour and brain injury. *BJOG* 2005;112 Suppl1:16-18.

Hagberg H, Mallard C, Jacobsson B. Role of cytokines in preterm labour and brain injury. *BJOG* 2005. 112 suppl1:16-18.

Hamrick SEG, Miller SP, Leonard C, Glidden DV, Goldenstein R, Ramaswamy V, et al. Trends in severe brain injury and developmental outcome in premature newborn infants: The role of cystic periventricular leukomalacia. *J Pediatr* 2004;145:593-9.

Heath P. Pathology of the retinopathy of prematurity; retrolental fibroplasias. *Am J Ophthalmol* 1951;34:1249.

Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M. Low IGF-1 suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:5804-8.

Herbst A, Kälén K, Influence of mode of delivery on neonatal mortality and morbidity in spontaneous preterm breech delivery . *Eur J Obstet Gynecol* [In press, corrected proof] 2006. <http://dx.doi.org/doi/j.ejogrb.2006.05.006> (acessado em 29/Jan/2007).

Hill A, Shackelford GD, Volpe JJ. A potential mechanism for the pathogenesis of post-hemorrhage hydrocephalus. *Pediatrics* 1984; 73:1123.

Hill A, Volpe JJ. Distúrbios neurológicos. In: Avery GB, Fletcher MA, McDonald MG, organizadores. *Neonatologia - Fisiopatologia e tratamento do recém-nascido*. Minas Gerais: Editora Medsi;1999. p.1117-1138.

Hitti J, Tarczy-Hornoch P, Murphy J, Hiller SI, Eschenbach DA. Amniotic fluid infection, cytokines, and adverse outcome among infants at 34 weeks gestation or less. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 1080-8.

Hnat MD, Mercer BM, Thurnau G, Goldenberg R, Thom EA, Meis PJ, et al. Perinatal outcomes in women with preterm rupture of membranes between 24 and 34 weeks of gestation and a history of vaginal bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:164-8.

Holcroft CJ, Blackmore KJ, Allen M, Grahamm EM. Association of prematurity and neonatal infection with neurologic morbidity in very low birth weight infants. *Obstet Gynecol* 2003;101:1249-53.

Hutchinson A, O'Neil J, Morgan E. Retinopathy of prematurity in infants with birth weights greater than 1250 grams. *J AAPOS* 2003;7:190-4.

Jacobson B, Mattsby-Baltzer I, Andersch B. Microbial invasion and cytokine response in amniotic fluid in a swedish population of women with preterm prelabor rupture of membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82:423-431.

Jahromi BN, Ardekany MS, Poorarian S. Relationship between duration of preterm premature rupture of membranes and pulmonary maturation. *Int J Gynecol Obstet* 2000; 68:119-122.

Jesen A, Ganier Y, Middelains J, Berger R. Perinatal brain damage - From pathophysiology to prevention. *Eur Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;110:S70-S79.

Jobe AH. The new bronchopulmonary dysplasia: an arrest of lung development. *Pediatr Res* 1999; 46:641-43.

Jobe AH, Ikegami M. Antenatal infection/inflammation and postnatal lung maturation and injury. *Respiratory research* 2001; 2(1):27-32.

Jobe AH. Antenatal factors and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003; 8:9-17.

Jones CA, Cayabyab RG, Kwong KY, Stotts C, Wong B, Hamdan H., et al. Undetectable interleukin (IL)-10 and persistent IL-8 expression early in hyaline membrane disease: a possible developmental basis for the predisposition to chronic lung inflammation in preterm newborns. *Pediatr Res* 1996; 39: 966-975.

Jonson L, Quinn GE, Abbast S, Gerdes J, Bowen FW, Bhután V. Severe retinopathy of prematurity in infants with birth weights less than 1250 grams: Incidence and outcome of treatment with pharmacologic serum levels of vitamin E in addition to cryotherapy from 1985 to 1991. *J pediatr* 1995; 127:632-639.

Kallapur SG, Ikegami M. Physiological consequences of intrauterine insults. *Paediatr Resp Rev* 2006; 7:110-116.

Keelan JA, Blumenstein M, Helliwell RJA, Sato TA, Marvin KW, Mitchell MD. Cytokines, prostaglandins and parturition: a review. *Placenta* 2003;17:S33-S46.

Keiser MJ NC. Preterm delivery. In:Chalmers I , Enkin MW, Keiser MJNC editores. *Effective care in pregnancy and childbirth*. Oxford 1993.p. 1270-92.

Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm rupture of the membranes: a systematis review. *Obstet Gynecol* 2004;104(5Pt 1):1051-7.

Khare MM. Infectious disease in pregnancy . *Curr Obstet Gynecol* 2005;15:149-136.

Kim JM Namgung R, Chang W, Oh CH, Shin JC, Park ES, et al.Prospective evaluation of perinatal risk factors for cerebral palsy and delayed development in high risk infants. *Yonsei med J* 1999;40/41:363-70.

Kim KJ, Li B, Winer J, et al. inhibition of vascular endothelial growth factor induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo. *Nature* 1993; 362:841-4.

Kimberlin DF, Andrews WW. Bacterial vaginosis: association with adverse pregnancy outcome. *Semin Perinatol* 1998; 22:242-50.

Kinsella JP, Greenough A, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia. *Lancet* 2006; 367:1421-31.

Koehne PS, Bein G, Alexi-Neskhisvili V. Patent ductus arteriosus in very-low-birth-weight infants: complications of pharmacological and surgical treatment. *J Perinat Med* 2001;29:327-334.

Kojima T, Sasai M, Kobayashi Y. Increase soluble ICAM-1 in tracheal aspirates of infants with bronchopulmonary dysplasia. *Lancet* 1993; 342: 1023-24.

Kokjh, Den Ouden AL, Verloove-Vanhorick SP, Brand R. Outcome of very preterm small for gestational age infants: the first mine years of life. *Br J Obstet Gynecol* 1998;105:162-8.

Kotecha S. Pathophysiology of chronic lung disease or prematurity. *Biol Neonate* 2000; 78:233-68.

Koumbourtis AC, Motoyama EK, Mutich RL, Mallory GB, Walczak AS, Fertal K, et al. *Pediatr Pulmonol* 1996;21:28-34.

Kraner MS, Usher RH, Pescada RP, Boyd M, Usher S. Determinantes etiológicos de descolamento prematuro de placenta. *Obstet Gynecol* 1997; 89:221.

Kraybill EN, Runyan DK, Bose CL, et al. Risk factors for chronic lung disease in infants with birth weights of 751 to 1000 grams. *J Pediatr* 1989; 115-20.

Lahra MM, Jeffret HE. A fetal response to chorioamnionitis is associated with early survival after preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:147-51.

Latini G, De Fellice C, Presta G, Rosati E, Vacca P. Minimal handling and bronchopulmonary dysplasia in extreme low birth weight infants. *Eur J Pediatr* 2003; 162 (Pt4):227-3.

Laurenti R, Buchalla CM. Maternal and child health indicators: implications of the tenth revision of the international classification of diseases. *Rev Panam Salud Publica* 1997;2:13-7.

Lawn JE, Cousens S, Zupan J. 4 million neonatal death: When? Where? Why? *Lancet* 2005; 365:891-900.

Leal MC, Szwarcwald CL. Evolução da mortalidade neonatal no Estado do Rio de Janeiro, Brasil (1979-1993): análise por causa segundo grupo de idade e região de residência. *Cad Saúde Pública* 1996;12:243-52.

Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ et al. Very low weight outcomes of the National Institute of Child Health and Development neonatal Research network, January 1995 through December 1996. *Pediatrics* 2001;107:E1.

Leuven R. Ruptura prematura de membranas em gravidezes com menos de 26 semanas de gestação. *J Perinatal Med* 1999; 27(6): 451-7.

Levene M. The sequelae of periventricular haemorrhage. *Current Paediatric* 2005; 15: 375-380.

Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antipartum glucocorticoid treatment for prevention of the RDS in premature infants. *Pediatrics* 1972; 50:515-23.

Liggins GC. Premature delivery of fetal lambs infused with glucocorticoids. *J Endocrinol* 1969; 45:515-25.

Liljestrand J. Reducing perinatal and maternal mortality in the world: the major challenges. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:877-80.

Locatelli A, Vergani P, Ghidini A, Assi F, Bornardi C, Pezzullo JC, et al. Duration of labor and risk of cerebral white-matter damage in very preterm infants who are delivered with intrauterine infection. *Am J Obstet gynecol* 2005; 193:928-32.

Lopez GR. Premature rupture of membranes and chorioamnionitis. *Rev Latinoam Perinatol* 1998; 8(1):33-41.

Lorenz J, Wooliever D, Jetton J, et al. A quantitative review of mortality and developmental disability in extreme premature newborns. *Arch Pediatr Adolesc* 1998; 152:425-35.

Lowe MP, Zimmerman B, Hansen W. Prospective randomized trial of fetal fibronectin on preterm labor management in the tertiary care center. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(2):358-62.

Machado CJ, Hill K. Determinants of neonatal and post-neonatal mortality in the City of São Paulo. *Rev Bras Epidemiol* 2003; 6: 345-58.

Maranhão AGK, Joaquim MMC, Siu C. Mortalidade perinatal e neonatal no Brasil. *Tema Radis* 1999;2:6-17.

Markham M. Patent ductus arteriosus in the premature infant: A clinical dilemma. *Newborn and Infant Nursing Reviews* 2006;6(3):151-157.

Martinez E, Figueroa R, Garry D, Visintainer P, Verma U, Sehgal PB, et al. Elevated amniotic fluid interleukin-6 as a predictor of neonatal periventricular leukomalacia and intraventricular hemorrhage. *Journal of maternal-fetal investigation* 1998; 8 suppl 3:101-7.

Maymon E, Romero R, Pacora P, Gomez R, Athayde N, Edwin S, et al. Human neutrophil collagenase (matrix metalloproteinase 8) in parturition, premature rupture of the membranes, and intrauterine infection. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 94-9.

McDonald AD. Cerebral palsy in children of very low birth weight. *Arch Dis Child* 1963; 38:579.

McElarth TF, Norwitz ER, Lieberman ES, Heffner LJ. Management of cervical circlage after preterm premature rupture of membranes: Should the stitch be removed? *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:840-6.

McElrath TF, Allred EN, Leviton A. Prolonged latency after preterm premature rupture membranes: An evaluation of histologic condition and intracranial ultrasonic abnormality in the neonate born at < 28 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189 131:794-8.

McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Levene KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med* 1999;340:1234-8.

McKenna DS, Iams JD. Group B streptococcal infections. *Semin Perinatol*.1998;22:267-276.

McLeod D, Crone S, Luttly G. Vasoproliferation in the neonatal dog model of oxygen induced retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:1322-33.

Mechurova A, Rokytova V. Premature rupture of fetal membranes. *Ceska Gynecol* 2002; 67 suppl1:33-6.

Menon R, Fortunato SJ. The role of matrix degrading enzymes and apoptosis in rupture of membranes . J Soc Gynecol Investig 2004;11:427-37.

Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, Meis PJ, Iams JD, Das AF, et al. The preterm prediction study: Effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome . Am J Obstet Gynecol 1999;181:1216-21.

Mercer BM, Goldenberg RL, Meis PJ, Moawad AH, Shellhaas C, Das A, et al. The preterm prediction study: Prediction of preterm premature rupture of membranes through clinical findings ancillary testing. Am J Obstet Gynecol 2000;183(3):738-745.

Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm rupture of the membranes. A randomized controlled trial. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-fetal Medicine Units Network. JAMA 1997;278:989-995.

Mercer BM. Preterm premature Rupture of the membrane. Obstet Gynecol 2003; 101:178-93.

Mercer BM, Lewis R. Preterm labor and preterm premature rupture of the membranes - Diagnosis and management. Infect Dis Clin North Am 1997; 11(1): 775-82.

Meyer KC, Zimmerman JJ. Inflammation and Surfactant . Paediatric Resp Rev 2002; 3:308-14.

Minagawa K, Tsuji Y, Ueda H. Possible correlation between high levels of IL-8 in the blood cord of pre-term infants and neonatal development of periventricular leukomalacia and cerebral palsy. Cytokine 2002; 17:164-170.

Ministério da Saúde. A mortalidade perinatal e neonatal no Brasil. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 1998.

Moore RM, Mansour JM, Redline RW, Mercer BM, Moore JJ. The physiology of fetal membrane rupture: Insight gained from the determination of physical properties. Placenta 2006; 27(12):1037-1051.

Morales WJ. The effect of chorioamnionitis on the developmental outcome of preterm infants at one year. Obstet Gynecol 1987; 70(2):955.

Moster D, Lie RT, Irgens LM, Bjerkedal T, Markestad T. The association of Apgar score with subsequent death and cerebral palsy: A population-based study in term infants. J Pediatr 2001;138:798-803.

Moutquin JM. Classification and heterogeneity of preterm birth. BJOG 2003; 110 (Suppl.1):30-3.

Murata Y, Itakura A, Matsuzawa K, Okumura A, Wakai K, Mizutani S, et al.

Possible antenatal and perinatal related factors in development of cystic periventricular leukomalacia. *Brain Dev* 2005; 27:17-21.

Murch SH, Costeloe K, Klein NJ. Mucoasal tumour necrosis factor- α production and extensive disruption of sulfated glycosaminoglycans begin within hours of birth in neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatr Res* 1996;40:484-89.

Murphy DJ, Gellers S, Mackenzie IZ, Yundkin PL, Johnson AM. Case-control study of antenatal and intrapartum risk factors for cerebral palsy in very preterm singleton babies. *Lancet* 1995;346: 1449-54.

Muscedere JG, Mullen JBM, Gan K, Slutsky AS. Tidal ventilation at low airway pressure can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1327-34.

Naef IRW, Albert JR, Ross ED, Weber BM, Martin RW, Morrison JC. Ruptura prematura de membranas em gestações de 34 a 37 semanas: conduta agressiva versus conduta expectante. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 126-30.

Narendran V, Donovan EF, Hoath SB, Akinbi HT, Steichen JJ, Jobe AH, et al. Early bubble CPAP and outcomes in ELBW preterm infants. *J Perinatol* 2003; 23: (Pt3)195-9.

National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:246-252.

Neilson JP, Cocharne Update: antenatal corticosteroid for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth . *Obstet Gynecol* 2007;109(1);189-90.

Newton ER. Chorioamnionitis and intraamniotic infection. *Clin Obstet Gynecol* 1993; 36(4): 795-808.

Ng PC, Li K, Chui K, Wong E, Li G. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokine responses in preterm infants with systemic infections. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2003;88:F209-13.

Northway WH, Moss RB, Carlisle KB, Parker BR, Poop RL, Pitlick PT, et al. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1990; 323:1793-1799.

Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. *N Engl Med* 1967; 276:357-68.

Ogunyeni D, Murillo M, Jackson U, Hunter N, Alperson B. The relationship between placental histopathology findings and perinatal outcome in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003;13(2):102-9.

Ohlsson A, Wang E. Analysis of antenatal test to detect infection in preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162 (3): 809-18.

Okumura A, Hayawawa F, Kato T, Kuno T, Watanabe K. Correlation between the serum level of endotoxin and periventricular leukomalacia in preterm infants. *Brain Dev* 1999;21:378-381.

Oliveira, RG. Persistência no Canal Arterial no Recém Nascido Prematuro. In: Reynaldo Gomes de Oliveira, organizador. *Black Book - Manual de referências de pediatria*. Minas Gerais: Independente; 2002. v. 1, p. 446-447.

Owens WC, Owens EU. Retrolental fibroplasia in premature infants. *Am J Ophthalmol* 1949; 32:1-21.

Pacora P, Chaiwonapongse T, Maymom E, Kim YM, Gomez R, Yoon BH, et al. Funisitis and chorionic vasculitis: The histological counterpart of the fetal inflammatory response syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;11(1):18-25.

Papile LA, Bristein J, Koffler H, Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weight less than 1500gm. *J Pediatr* 1978; 92:529-34.

Pasquier JC, Bujold E, Rabilloud M, Picaud JC, Ecochard R, Claris O, et al. Effect of latency period after premature rupture of membranes on 2 years infant mortality (DOMINOS study). *Eur J Obstet Gynecol* (2006), doi:10.1016/j.ejorb.2006.10.020.

Penn JS, Tolman BC, Henry MM, Oxygen induced retinopathy in the rat: relationship of retinal nonperfusion to subsequent neovascularization. *Invest ophthalmol Vis Sci* 1994;35:3429-35.

Pereira PBC. Distúrbio do líquido amniótico - Polidramnia. Oligodarmnia. In: . In: Vasconcelos MJA, Franco MJ, Sá RAM, Bornia RG, editores. *Obstetricia Básica*. Rio de Janeiro Editora Atheneu;2004. p.241-6.

Perlman JM, Risser R, Broyles RS. Bilateral cystic periventricular leukomalacia in the premature infant: associated risk factors. *Pediatric* 1996; 97:822-827.

Perry S, Strauss JF. Premature rupture of the fetal membranes. *N Engl J Med* 1998; 338:663-670.

Pierce EA, Foley ED, Smith LE. Regulation of vascular endothelial Growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1996; 114:1219-28.

Pinto-martin J, Whitaken AH, Feldman JF, Rossen RV, Paneth N. Relation of cranial ultrasound abnormalities in low-birthweight infants to motor or cognitive

performance at ages 2, 6, and 9 years. *Developmental Medicine & Child Neurology* 1999; 41: 826-833.

Plate KH, Breier G, Weich HA et al. Vascular endothelial growth factor is a potential tumour angiogenesis factor in human glioma in vivo. *Nature* 1992; 359:845-8.

Quintero RA. New horizons in the treatment of preterm premature rupture of membranes. *Clin Perinatal* 2001;28:861-75.

Ramsey PS, Goldenberg RL. Obstetric management of prematurity. In: Fanaroff AA, Martin RJ. *Neonatal-Perinatal Medicine* 2002. 1:287-311.

Rangel-Fausto M, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis C, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS): A prospective study. *JAMA* 1995; 273:17-23.

Regev RH, Lusky A, Dolfin T, Litmanovitz I, Arnon S, Reichman B. Excess mortality and morbidity among small-for-gestational-age premature infants: A population-based study. *J Pediatr* 2003; 143: 186-91.

Remington JS, Klein JO. Current concepts of infection of the fetus and newborn infant. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Philadelphia: Saunders; 2002.p. 20 - 92.

Reynolds JD, Hardy RJ, Kennedy KA, Spencer R, van Heuven WAJ, Fielder AR. For the light reduction in preventing retinopathy of prematurity (LIGHT-ROP). *N Engl J Med* 1998; 338:1572-1576.

Robinson GS, Pierce EA, Rook SL, et al. Oligodeoxynucleotides inhibit retinal neovascularization in a murine model of proliferative retinopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:4851-6.

Rojas MA, Gonzalez A, Bancalari E, et al. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of chronic lung disease. *J Pediatr* 1995;126:605-10.

Rojas MA, Gonzales A, Bancalari E, et al. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of chronic lung disease. *J Pediatr* 2005;146-73.

Romero R, Espinoza J, Gonçalves LF, Kusanovic JP, Friel LA, Nien JK. Inflammation in preterm and term labour and delivery. *Seminars in Fetal Neonatal Medicine* 2006;11 (5):317-326.

Romero R, Gomez R, Chaiworapongsa T, Conoscenti G, Kim JC, Kim YM. The role of infection in preterm labor and delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001; 15 suppl 24: 41-56.

Roth J, Resnick MB, Ariet M, Carter RL, Eitzman DV, Curran JS, et al. changes in survival patterns of very low-birth-weight infants from 1980 to 1993. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149:1311-7.

Rozycki HJ, Comber PG, Huff TF. Cytokines and oxygen radicals after hyperoxia in preterm and term alveolar macrophages. *Am J Physiol lung Cell Mol Physiol* 2002; 282: L1222-8.

Rugolo LMSS. Infecções adquiridas. In: Manual de Neonatologia. São Paulo Editora Revinter; 2000.p.245-49.

Rushing S, Ment LR. Preterm Birth: A cost Benefit analysis. *Semin Perinatol* 2004; 28:444-450.

Santos LC, de Amorim MMR. Amniorrexe prematura- Diagnóstico e conduta. *Femina* 2002; 30 (Pt1): 21-30.

Saugstad OD, Chronic lung disease: oxygen dogma revisited. *Acta Paediatr* 2001;90(2):340-347.

Saugstad OD. Oxidative stress in the newborn – a 30 years perspective. *Biol Neonate* 2005; 88:228-36.

Schmidt B, Cao L, Mackensen-Haen S, Kendziorra H, Klinge K, Speer CP. Chorioamnionitis and inflammation of the fetal lung. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:173-7.

Schrag SJ, Zywicki S, Forly MM. Group B Streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med* 2000;342:15-20. Schuchat A. Group B Streptococcus-Lancet 1999; 353: 51-6.

Schuchat A . Group B streptococcus. *Lancet* 1999; 353:51-6.

Shalak LF, Laptook AR, Jafri HS, Ramillo O, Perlman JM. Clinical chorioamnionitis, elevated cytokines and brain injury in term infants. *Pediatrics* 2002; 110 (4):673-680.

Shankaran S, Fanaroff AA, Wright LL, Stevenson DK, Donovan EF, Ehrenkranz RA, et al. Risk factors for early death among extremely low-birth-weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:796-802.

Shankaran S, Johnson Y, Langer JC, Vohr BR, Fanaroff AA, Wright LL, et al. Outcome of extremely low-birth-weight infants at highest risk: Gestational age \leq 24 weeks, birth weight \leq 750 grams, and 1- minute Apgar \leq 3. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1084-91.

Shet A, Ferrieri P. Neonatal & Maternal group B streptococcal infections: A comprehensive review. *Indian J Med Res* 2004;120:141-150.

Shim SS, Romero R, Hong JS, et al. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:1339-45.

Shimada S, Kasai T, Hoshi A, et al. Cardiocirculatory effects of patent ductus arteriosus in extremely low-birth-weight infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Int* 2003;45:255-262.

Simhan HN, Canavan TP. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis, evolution and management strategies. *BJOG* 2005; 112 Suppl1:32-37.

Smith BT, Tasman W. Retinopathy of prematurity: late complications in the baby boomer generation (1946-1964). In: Luty G, Chang-Ling T, Phelps DL, editors. The proceedings of the 3rd international symposium on retinopathy of prematurity: an update on ROP from the lab to the nursery, November 13, 2003. *Mol Vis*.

Smith LEH. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Semin neonatal* 2003; 8:469-73.

Smith LEH. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Growth horm IGF. Res* 2004; 14:140-144.

Smith VC, Zupancic JAF, McCormick MC, et al. Trends in severe BPD rates between 1994 and 2002. *J Pediatr* 2005;126:469-73.

Snyder EV, Cloherty JP. Asfixia perinatal. In: Clolert JP e Stark AR, organizadores. *Manual de neonatologia*. Rio de Janeiro: Editora MEDSI; 2000. p. 543-63.

Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatal* 2003; 219-28.

Speer CP. Pre and postnatal inflammatory mechanisms in chronic lung disease of preterm infants. *Paediatric Respiratory reviews* 2004; 5 Suppl A: S241- S244.

Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: A continuing story. *Semin Neonatal* 2006; 20:1-9.

Spinillo A, Capuzzo E, Stronati M, Ometto A, Orcesi S, Fazzi E. Effect of preterm premature rupture of membranes on neurodevelopmental outcome: follow up at two years of age. *Br J Obstet Gynecol* 1995; 102:882-887.

Steel JH, O'donoghue K, Kennea NL, Sullivan MH, Edwards AD. Maternal origin of inflammatory leukocytes in preterm fetal membranes, shown by fluorescence in situ hybridisation. *Placenta* 2005; 26 (8-9): 672-7.

Steer P. The epidemiology of preterm labour. *BJOG* 2005;112 suppl 1:1-3.

Steinfeld JD, Lenkoski C, Lerer T, Wax JR, Ingardia CJ. Neonatal morbidity at 34-37 weeks: the role of ruptured membranes. *Obstet Gynecol* 1999; 94 (1):120-3.

Stoll BJ, Kliegman RM. Distúrbios do trato respiratório . Nelson Tratado de Pediatria. Rio de Janeiro: editora Guanabara Koogan; 2002.p.492-506.

Stoll BJ, Schuchat A. Maternal carriage of group B streptococci in developing countries. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:499-503.

Sumulian JC, Shen-Schwarz S, Vintzileos AM, Lake MF, Ananth CV. Clinical chorioamnionitis and histologic placental inflammation. *Obstet Gynecol* 1999; 94:1000-5.

Szwarcwald CL, Schramm JMA. Sistema hospitalar como fonte de informações para estimar a mortalidade neonatal e a natimortalidade. *Rev Saúde Pública* 2000;34:272-9.

Tanir HM, Sener T, Tekin TV, Aksit A, Ardic N. Preterm premature rupture of membranes and neonatal outcome prior to 34 Weeks of gestation. *Int J Gynaecol Obstet* 2003;82(2):167-72.

Tasman W, Patz A, Mcnamara JA, Kaiser RS, Trese MT, Smith BT. Retinopathy of prematurity: The life of a lifetime disease. *Am J Ophthalmol* 2006; 141:167-174.

Tedesco JJA. Pré-natal. In: Benzecry R organizador. Tratado de Obstetrícia FEBRASGO. Rio de Janeiro Editora: Revinter; 2000.v.1, p.143-58.

Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens: Preliminary report. *Am J Ophthalmol* 1942; 25:203.

Thubeault DW, Mabry SM, Ekekezie II, Trog WE. Lung elastic issue maturation and perturbation during the evolution of chronic lung disease. *Pediatrics* 2000;106:1452-9.

Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. Injurious ventilatory strategies Cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest* 1997; 99:944-52.

Tristão AR, Silva MG, Peraçoli JC, Rudge MVC. Infecções do trato genital inferior e gravidez. *Femina* 2003; 31(Pt8):679-685.

Tsuchida S, Engelberts D, Roth M, Mckelie, Post M, Kavanagh BP. Continuous positive airway pressure causes lung injury in a rat model of sepsis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005; 289:L554-64.

UNICEF. State of the world's children 2005. New york: UNICEF, 2004.

Van Marter LJ, Allfred EN, Pagano M, Sanocka U, Parad R, Moore M , et al. Do clinical makers of barotraumas and oxygen toxicity explain interhospital variation in the rates of chronic lung diseases? *Pediatrics* 2000; 105:1194-1201.

Vandillo-Ortega F, Estrada-Gutiérrez G. Role of matrix metalloproteinases in preterm labour. *BJOB* 2005; 112 Suppl 1:19-22.

Vandillo-Ortega F, Hernandez A, Gonzales-Avila G, Bermejo L, Iwata K, Strauss JR. Increased matrix metalloproteinases-1 levels in amniotic fluids in amniotic fluids from pregnancies complicated by premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1371-6.

Vasquez JC, Villar J. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;3:CD002256.

Velaphi S, Siegel JD, Wendel GD, Cushion N, Eiol W M, Sánchez PJ. Early-onset group B streptococcal infection after a combined maternal and neonatal group B streptococcal chemoprophylaxis strategy. *Pediatrics* 2003; 111.

Vermillion ST, Soper DE, Bland HL, Newman RB. Effectiveness of antenatal corticosteroid administration after preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:925-9.

Victora CG, Vaughn JP, Barros FC. Explaining trends in inequities: evidence from Brazilian child health studies. *Lancet* 2000; 356: 1093-8.

Vigneswaran R. Infection and preterm birth: evidence of a common causal relationship with bronchopulmonary dysplasia and cerebral palsy. *J Pediatr Child Health* 2000; 36(4):293-6.

Volpe JJ. Intracranial hemorrhage: germinal matrix-intraventricular hemorrhage of the premature infant. In: Volpe JJ, editor. *Neurology of the newborn*. Filadélfia: Saunders; 2001.p. 428-93.

Von Daldelsen P, Kives S, Delise MF, Wilson RD, Joy R, Ainswoth L, et al. The association between early membrane rupture, latency, clinical chorioamnionitis, neonatal infection, and adverse perinatal outcomes in twin pregnancies complicated by preterm prelabor rupture of membranes. *Twin research*; 6 (4):257-62.

Wagenaar GT, ter Horst SA, van Gastelen MA, Leijser LM, Maud T, van der Velden PA, et al. Gene expression profile and histopathology of experimental bronchopulmonary dysplasia induced by prolonged oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2004; 36:782-801.

Walsh MC, Morris BH, Wraze LA, Vohr BV, Poole WK, Tyson JE, et al. Extremely low birthweight with protracted ventilation: mortality and 18-month neurodevelopmental outcomes. *J Pediatr* 2005;146:798-804.

Ward RM, Beachy JC. Neonatal complications following preterm birth. *BJOG* 2003;110 Suppl 20:8-16.

Watts JL, Saigal S. Outcome of extrem prematurity: as information increases so do the dilemmas. *Arch Dis Child Neonatal* 2006; 91:F221-F225.

Wen SW, Smith G, Yong Q, Walker M. Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. *Sem Neonatol* 2004;9(6):429-435.

Wendel Jr GD, Levino KJ, Sánchez PJ, Jackson GL, McIntire DD, Siegel JD. Prevention of neonatal group B streptococcal disease: a combined intrapartum and neonatal protocol. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:618-626.

Wendel Jr GD, McIntire DJ, Levino DJ. Reducing neonatal group B streptococcal disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 1367-1368.

Wharton KN, Pinar H, Stonestreet BS, Tucker R, McLean K, Wallach M, et al. Severe umbilical cord inflammation- a predictor of periventricular leukomalacia in very low birth weight infants. *Early Hum Dev* 2004; 77:77-87.

WHO. Perinatal mortality: a listing of available information. Geneva: World Health Organization, 1996.

Wilson-costello D, Friedmam H, Minich N. Improved survival rates with increased neurodevelopment disability for extremely low birth weight infants in the 1990s. *Pediatrics* 2005;115:997-1003.

Yanovitch TL, Siatkowski RM, McCaffree M, Carff KE. Retinopathy of prematurity in infants wile birth weight > 1250 grams - Incidence, severity, and screening guideline cost-analysis. *J AAPOS* 2006;10:128-134.

Yoon BH, Romero R, Jun JK, Park KH, Park JD, Ghezzi F et al. Amniotic fluid cytokines (interlukin-6, tumor necrosis factor- α , interleukin-1 beta, and interleukine-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:825-30.

Yoon BH, Romero R, Kim KS. A systemic fetal inflammatory response and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:773-779.

Yoon BH, Romero R, Kim M, Kim EC, Kim T, Park JS et al. Clinical implacations of detection of *Ureaplasma urealyticum* in the amniotic cavity with the polimerase chain reaction. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183 (5):1130-7.

Yoon BH, Romero R, Lim JH, Shim SS, Hong JS, Shim JY, et al. The clinical significance of detecting *Ureaplasma urealyticum* by the polymerase chain reaction in the amniotic fluid of patients with preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189 (4):919-24.

Yoon BH, Romero R, Moon JB, Oh S, Ham Y, Ham S, et al. The frequency an clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with a positive cervical fetal fibronectin. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185(5):1137-1142.

Yoon BH, Romero R, Moon JB, Shim SS, Kim M, Kim G, et al. Clinical Significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes: *Am J Obstet Gynecol* 2001;185(5):1130-6.

Yoon H, Kim CJ, Romero R, Jun JK, Park KH, Choi ST, et al. Experiment induced intrauterine infection causes fetal brain white matter lesion in rabbits. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:797-802.

Young TL, Anthony DC, Pierce E, et al. Histopathology and vascular endothelial growth factor in untreated and diode laser-treated retinopathy of prematurity. *J. AAPOS* 1997; 1:105-10.

Zahka KG, Patel CR. The cardiovascular system. In: Fanaroff AA, Martin RJ, eds. *Neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and newborn*. St. Louis (MO): Editora Mosby; 2002.p.1138-1139.

Zuspan J, Aahman E. Perinatal mortality for the year 2000: estimates developed by WHO. Geneva: World Health organization, 2005.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)