Daniela Matos Fiorenzano

**Relação entre troponina T do cordão umbilical e medidas
ecocardiográficas de função cardíaca em recém-nascidos pré-
termo nas primeiras 24 horas de vida**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Pediatria

Orientadora: Profa. Dra. Vera Lúcia Jornada
Krebs

São Paulo

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Fiorenzano, Daniela Matos
Relação entre troponina T do cordão umbilical e
medidas ecocardiográficas de função cardíaca em recém-
nascidos pré-termo nas primeiras 24 horas de vida /
Daniela Matos Fiorenzano. -- São Paulo, 2020.
Tese (doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Pediatria.
Orientador: Vera Lúcia Jornada Krebs.

Descritores: 1.Recém-nascido prematuro 2.Sangue
fetal 3.Troponina T 4.Biomarcadores
5.Ecocardiografia 6.Hemodinâmica

USP/FM/DBD-265/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

Quando falei sobre o meu doutorado, você respondeu que se sentia academicamente realizada em mim. O que de início foi recebido como uma grande responsabilidade, transformou-se em inspiração. Com muito orgulho, mamãe, dedico a você a minha conquista, em retribuição ao tanto de tudo que me deu na vida.

Dedico também a conclusão do meu projeto aos meus queridos marido e filhos. Obrigada pelo apoio, pela paciência, pela admiração. Desculpem-me as ausências; julguei que tinham uma boa causa.

Agradecimentos

Aos pais, por me permitirem estudar os seus pequeninos.

À minha orientadora, Dra. Vera. Obrigada por dividir a sua experiência comigo e por participar nesta etapa tão importante da minha vida profissional. Certamente aprendi muito com a senhora nesses últimos três anos.

Aos colegas do ecocardiograma, que, por acreditarem no meu trabalho, se disponibilizaram a ir ao hospital fora do horário de trabalho, para realização de exames para o protocolo.

A todos os meus amigos de trabalho do Hospital das Clínicas e do Hospital Samaritano, por tantas vezes “segurarem as pontas” nos plantões para que eu me dedicasse ao meu doutorado. Glenda, Pricila, Renata: um milhão de obrigadas!

Aos meus pais, irmãos, marido, filhos, amigas-mais-que-amigas. Toda realização tem mais sentido quando partilhamos as etapas até a conclusão com pessoas queridas e que torcem por nós. Obrigada por estarem presentes da minha história.

Sobre a maturidade:

Quanto mais me despedaço, mais fico inteira e serena.

Cecília Meireles

Normalização adotada

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

LISTA DE ABREVIATURAS

RNPT	recém-nascido pré-termo
PAm	pressão arterial média
et al.	e outros
ECO	ecocardiografia
FVCS	fluxo de veia cava superior
TAPSE	excursão do plano do anel tricuspídeo ao longo da sístole
MAPSE	excursão do plano do anel mitral ao longo da sístole
cTnT	troponina T cardíaca
cTnTcordão:	troponina T cardíaca de sangue do cordão umbilical
PIG	pequeno para idade gestacional
SNAPPE – II	Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension, Version II
PMVA	pressão média de vias aéreas
ΔD	fração de encurtamento
FEVE	ejeção do ventrículo esquerdo
VTI	integral da velocidade pelo tempo
VTIAO	integral da velocidade pelo tempo do flux aórtico
VTIAP	integral da velocidade pelo tempo do fluxo da artéria pulmonar
VE	ventrículo esquerdo
VD	ventrículo esquerdo
VTIVCS	integral da velocidade pelo tempo do fluxo da veia cava superior
VCS	veia cava superior
DebVD	débito do ventrículo direito

LISTA DE SÍMBOLOS

cm	centímetros
cm H ₂ O	centímetros de água
g	grama
h	hora
mg/kg/min	miligrama por quilograma por minuto
MHz	mega-hertz
min	minuto
mL	mililitro
mL/kg/min	mililitro por quilograma por minuto
n	número absoluto
mm Hg	milímetros de mercúrio
ng/mL	nanograma por mililitro
<	menor que
≤	menor ou igual
%	percentual

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Desenho do estudo	14
Figura 2 - Associação entre cTnTcordão e número de doses de surfactante	18

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição dos valores de cTnTcordão em 60 recém-nascidos com idade gestacional ≤ 32 semanas	15
Tabela 2 - Caracterização dos 60 pacientes analisados, quanto às condições de nascimento e escore de gravidade	16
Tabela 3 - Distribuição da cTnTcordão de acordo com dados da gestação e intercorrências maternas	17
Tabela 4 - Correlação entre cTnTcordão e medidas ecocardiográficas	20
Tabela 5 - Distribuição dos valores de cTnTcordão nos pacientes com disfunção cardíaca	21
Tabela 6 - Associação entre disfunção cardíaca e hipotensão	22
Tabela 7 - Associação entre PMVA e disfunção cardíaca	24
Tabela 8 - Associação entre número de doses de surfactante e disfunção cardíaca	25

Resumo

Fiorenzano DM. *Relação entre troponina T do cordão umbilical e medidas ecocardiográficas de função cardíaca em recém-nascidos pré-termo nas primeiras 24 horas de vida* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

Os recém-nascidos pré-termo (RNPT) com idade gestacional inferior a 32 semanas podem apresentar períodos de baixo débito sistêmico durante a fase de circulação transicional, fato que pode se associar à piora do prognóstico neurológico. No entanto, os parâmetros para avaliação hemodinâmica do RNPT ainda são insuficientes para o diagnóstico do comprometimento circulatório. A ecocardiografia é considerada padrão ouro para avaliação da função cardíaca e a troponina cardíaca T (cTnT) reflete danos ao miocárdio. Coletada em sangue do cordão umbilical, a troponina T cardíaca (cTnTcordão) teria valor prognóstico, identificando os RNPT de maior risco para instabilidade hemodinâmica e, assim, permitindo uma intervenção precoce. Os objetivos do presente estudo foram: (1) descrever os valores de cTnTcordão em RNPT $\leq$ 32 semanas de idade gestacional; (2) analisar a correlação entre os níveis de cTnTcordão e medidas ecocardiográficas; (3) avaliar os níveis de cTnTcordão nos RNPT que desenvolveram disfunção miocárdica nas primeiras 24 horas de vida; (4) investigar a associação entre a cTnTcordão e os desfechos óbito, hemorragia intracraniana grave (HIC III/IV) e displasia broncopulmonar (DBP). Foram coletadas amostras de sangue do cordão umbilical imediatamente após o nascimento, para dosagem de cTnTcordão e gasometria. Foi realizada avaliação ecocardiográfica morfológica e funcional nas primeiras 24 horas de vida. Foram analisados os dados clínicos presença de hipotensão, uso de inotrópicos, suporte respiratório e necessidade de surfactante exógeno. Em 60 RNPT, a mediana de cTnTcordão foi 0,133 ng/mL (intervalo interquartil 0,088 a 0,184 ng/mL). A idade gestacional mediana foi 29,1 semanas (24,6 - 32 semanas) e o peso de nascimento médio foi 1015 ± 342 g. Todos receberam suporte ventilatório e 68,3% dos RNPT receberam pelo menos uma dose de surfactante exógeno. Quinze pacientes (25%) apresentaram hipotensão e dez (16,7%) receberam inotrópicos nas primeiras 24 horas de vida. Não houve correlação significativa entre cTnTcordão e os valores de pressão arterial média ($r = -0,090$, $p = 0,499$), nem associação significativa entre a presença de hipotensão e os valores de cTnTcordão ($p = 0,841$). Observou-se correlação entre cTnTcordão e fração de ejeção do ventrículo esquerdo, mas não houve diferença significativa nos valores da cTnTcordão nos RNPT com e sem disfunção cardíaca. Foi demonstrada correlação positiva entre cTnTcordão e pressão média de vias aéreas ($r = 0,365$, $p = 0,004$), assim como entre o número de doses de surfactante e o valor de cTnTcordão. Não foi observada associação significativa entre cTnTcordão e HIC III/IV. A cTnTcordão se associou significativamente com

o desfecho combinado óbito ou displasia broncopulmonar ($p = 0,017$). Após análise dos resultados foi possível concluir que cTnTcordão não foi capaz de antecipar a ocorrência de hipotensão ou a necessidade de inotrópicos; que a cTnTcordão não se correlaciona com medidas ecocardiográfica de função cardíaca nas primeiras 24 horas de vida; que a correlação entre PMVA e cTnTcordão sugere que a cTnTcordão possa ter valor prognóstico em relação à gravidade da insuficiência respiratória.

Descritores: Recém-nascido prematuro; Sangue fetal; Troponina T; Biomarcadores; Ecocardiografia; Hemodinâmica.

Abstract

Fiorenzano DM. *Association between cord blood troponin T and echocardiographic parameters of cardiac dysfunction in preterm infants in the first 24 hours of life* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2020.

Hemodynamic instability in preterm infants is associated with increased risk of intraventricular haemorrhage (IVH) and poor neurological outcome. However, signs of circulatory failure are often subtle in this population. Cardiac troponin T (cTnT) is a marker of cardiac insult and if measured in cord blood samples (CB-cTnT) may be useful in predicting cardiac dysfunction diagnosed by echocardiography. We aimed to: (1) establish a reference range of CB-cTnT in preterm infants born 32 weeks' gestation or less; (2) learn whether CB-cTnT correlate with echocardiographic measures of cardiac function; (3) evaluate CB-cTnT levels in preterm infants with cardiac dysfunction; (4) determine whether CB-cTnT can predict severe IVH, death before discharge and bronchopulmonary dysplasia. Cord blood samples from preterm infants 32 weeks' gestation or less were collected to CB-cTnT quantification. All infants underwent echocardiographic examination in the first 24 hours of life. Data on gestation, birth weight, sex, birth conditions and hemodynamic and respiratory status were recorded. Sixty infants with a median gestation of 29,1 weeks (min 24,6 – max 32) and mean birth weight of 1015 g (SD $\pm$ 0,342 g) were studied. All of them received respiratory support during the first day of life. Fifteen infants (25%) were hypotensive and ten (16,7%) received inotropic in the 24 hours of life. Median cord blood cTnT (CB-cTnT) was 0,133 ng/mL (IQR 0,088 - 0,184 ng/mL). CB-cTnT did not correlate with mean blood pressure ($r = - 0,090$, $p = 0,499$). Hypotensive and normotensive infants had similar CB-cTnT levels ($p = 0,841$). Left ventricle ejection fraction showed to be negatively correlated with CB-cTnT. CB-cTnT levels were not different between infants who had echocardiographic signs of cardiac dysfunction and those who did not. Preterms who required higher mean airway pressure and more of surfactant doses had higher CB-cTnT ($r = 0,365$, $p = 0,004$). CB-cTnT did not predict severe IVH, death before discharge and bronchopulmonary dysplasia alone, whereas CB-cTnT positively influenced the combined outcome death before discharge or bronchopulmonary dysplasia ($p = 0,017$). After analysing the results, we concluded that CB-cTnT is not helpfull in predicting the occurrence of hypotension or the need of inotropics among preterm infants in the first 24 hours of life; echocardiographic parameters of cardiac dysfunction are not influenced by CB-cTnT levels. There is a positive association between CB-cTnT and severity of respiratory distress syndrome.

Descriptors: Infant preterm; Troponin T; Biomarkers; Echocardiography; Hemodynamics.

Sumário

Lista de abreviaturas

Lista de símbolos

Lista de figuras e tabelas

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	5
3. MÉTODOS.....	6
3.1 Ética.....	8
3.2 Análise laboratorial.....	8
3.3 Ecocardiograma.....	9
3.4 Desfechos.....	11
3.5 Cálculo do tamanho da amostra.....	12
3.6 Análise estatística.....	12
4. RESULTADOS.....	14
5. DISCUSSÃO.....	27
6. CONCLUSÕES.....	35
7. REFERÊNCIAS.....	37
8. Apêndice	

1. INTRODUÇÃO

Em virtude dos avanços nos cuidados perinatais, observa-se a sobrevivência de recém-nascidos cada vez mais prematuros nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatais. Trata-se de uma população extremamente frágil, cujo atendimento inclui procedimentos invasivos e medidas de suporte vital avançado. No entanto, a assistência destes pacientes é marcada por controvérsias, devido às peculiaridades fisiológicas decorrentes da imaturidade de diversos órgãos.

Na adaptação fisiológica após o nascimento, os recém-nascidos passam por um período de circulação transicional, no qual a baixa resistência vascular periférica da vida fetal é subitamente aumentada em consequência do clampeamento do cordão umbilical e dos altos níveis de cortisol e catecolaminas circulantes. Nestas condições, é necessário que o miocárdio se adapte à elevação da pós-carga para que a circulação sistêmica permaneça adequada^{1,2}.

Os recém-nascidos pré-termo (RNPT) com idade gestacional inferior a 32 semanas são mais vulneráveis à má adaptação circulatória e podem apresentar períodos de baixo débito sistêmico durante a fase de circulação transicional; uma vez que flutuações da perfusão sistêmica aumentam o risco de hemorragia intraventricular nessa população³⁻⁵, considera-se que a instabilidade hemodinâmica nas primeiras 72 horas de vida se associa à piora do prognóstico neurológico^{6,7}.

Os parâmetros para avaliação hemodinâmica do RNPT ainda são incompletos e os dados clínicos utilizados para crianças maiores podem ser falhos no período neonatal. O prolongamento do tempo de enchimento capilar, por exemplo, é pouco sensível no diagnóstico do baixo débito cardíaco⁸; já a medida do débito urinário deve ser interpretada com cautela nas primeiras horas de vida, uma vez que, nesse período, os recém-nascidos têm o fluxo urinário reduzido^{8,9}. Por sua vez, a pressão arterial adequada em recém-nascidos pré-termo permanece uma incógnita; são estudados alvos de pressão arterial que melhor se correlacionem com a evolução clínica dos RNPT^{2,9}. Assume-se adequada a pressão arterial média (PAm) numericamente igual à idade gestacional em semanas¹⁰. No entanto, ao avaliarem parâmetros clínicos e medidas ecocardiográficas de débito sistêmico, Osborn et al.¹¹ concluíram que a medida da pressão arterial é pouco sensível para o diagnóstico de baixo débito cardíaco, achados semelhantes aos de Groves et al.¹².

A ecocardiografia (ECO) tem sido cada vez mais empregada como ferramenta para a avaliação hemodinâmica no neonato¹³. Entretanto, devido aos “shunts” fisiológicos que estão presentes logo após o nascimento, existe dificuldade em se obter uma medida fidedigna do débito sistêmico¹⁴. No RNPT, dada a presença do canal arterial pérvio, com “shunt” significativo da esquerda para direita, o débito do ventrículo direito provavelmente é o que melhor representa a medida do débito sistêmico¹⁵.

Em 2000, Kluckow et al.¹⁴ propuseram a avaliação do débito sistêmico pela medida do fluxo de veia cava superior (FVCS) através da ecocardiografia, baseado na correlação positiva entre o fluxo de veia cava superior e o débito do ventrículo esquerdo em pacientes com o canal arterial fechado. O fluxo de veia

cava superior maior do que 40 mL/kg/min é sugestivo de débito cardíaco adequado^{14,15}.

As medidas da excursão do plano do anel tricuspídeo ao longo da sístole (TAPSE)¹⁶ e da excursão do plano do anel mitral ao longo da sístole (MAPSE)¹⁷, são métodos de avaliação da função ventricular direita e esquerda, respectivamente. Bastante realizadas em adultos, estas medidas são consideradas reprodutíveis, sensíveis e específicas para o diagnóstico de disfunção ventricular. Recentemente, foram descritos valores de referência para recém-nascidos, inclusive para os prematuros¹⁶⁻¹⁹.

Além dos dados clínicos e da ecocardiografia, alguns exames laboratoriais podem ser utilizados para complementar a avaliação da função cardíaca. Dentre estes, destaca-se a dosagem sérica de troponina cardíaca, como marcador de lesão miocárdica.

A troponina consiste em um complexo de proteínas estruturais (troponina C, troponina I e troponina T) localizado no tecido miocárdico e capaz de regular a contração muscular. A lesão miocárdica provoca liberação dessas proteínas no sangue, tornando possível a detecção da troponina T cardíaca (cTnT) duas a quatro horas após o insulto. Foi demonstrado que a cTnT está aumentada em recém-nascidos asfíxiados, em prematuros com síndrome do desconforto respiratório e naqueles com persistência do canal arterial, o que sugere que essas situações podem ser acompanhadas de comprometimento miocárdico de graus variados^{20, 21}. El Khuffash et al.²² relataram correlação entre medidas ecocardiográficas e níveis de cTnT em neonatos.

A troponina T cardíaca coletada em sangue do cordão umbilical (cTnTcordão) reflete as condições do ambiente intrauterino e durante o processo

do parto²³. Essas, por sua vez, interferem na evolução pós-natal do recém-nascido.

Frente à dificuldade em diagnosticar a situação hemodinâmica de recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso, um dado laboratorial com valor preditivo, associado aos sinais clínicos e ao exame ecocardiográfico, tornaria a avaliação mais consistente, permitindo uma intervenção precoce.

A dosagem de cTnTcordão constitui uma ferramenta não invasiva e de baixo custo. Existem poucos estudos analisando a cTnTcordão e a evolução hemodinâmica no período de transição circulatória de recém-nascidos pré-termo.

A hipótese do presente estudo é que a cTnTcordão pode ser utilizada para avaliação do prognóstico de recém-nascidos pré-termo de risco para o desenvolvimento de instabilidade hemodinâmica nas primeiras 72 horas de vida.

2. OBJETIVOS

1. Descrever os valores de cTnTcordão de recém-nascidos com idade gestacional menor ou igual a 32 semanas;
2. Analisar a correlação entre os níveis de cTnTcordão de recém-nascidos com idade gestacional menor ou igual a 32 semanas e medidas ecocardiográficas de função cardíaca;
3. Avaliar os níveis de cTnTcordão de recém-nascidos com idade gestacional menor ou igual a 32 semanas que desenvolveram disfunção miocárdica nas primeiras 24 horas de vida;
4. Analisar a associação entre a cTnTcordão de recém-nascidos com idade gestacional menor ou igual a 32 semanas e os desfechos hemorragia intracraniana graus III ou IV, displasia broncopulmonar e óbito antes da alta hospitalar.

3. MÉTODOS

Foi realizado um estudo prospectivo transversal de uma coorte de recém-nascidos pré-termo admitidos no Centro de Terapia Intensiva Neonatal - 1 do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Os dados foram coletados no período de agosto de 2016 a março de 2018.

Critérios de inclusão: foram elegíveis para o estudo os recém-nascidos com idade gestacional ≤ 32 semanas ao nascimento.

Critérios de exclusão: presença de malformações congênitas ou óbito antes da realização da ecocardiografia.

Como fatores de risco maternos, foram descritos:

- diagnóstico de hipertensão (prévia ou específica da gestação);
- presença de diabetes (prévio ou gestacional);
- corioamnionite.

Para caracterização da amostra, foram analisados:

- exposição ao corticoide antenatal;
- presença de sofrimento fetal;
- idade gestacional, obtida através da ultrassonografia obstétrica realizada até a vigésima semana de gestação;
- peso de nascimento;

- classificação em pequeno para idade gestacional (PIG), definida como percentil de peso < 10 para idade gestacional²⁴;
- sexo;
- SNAPPE - II (Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension, Version II)²⁵;
- frequência cardíaca;
- pressão arterial média, em mm Hg;
- presença de hipotensão, definida como pressão arterial média menor que idade gestacional¹⁰ ou pressão arterial média menor que 30 mm Hg¹⁰;
- uso de inotrópicos.
- tipo de suporte ventilatório (invasivo ou não invasivo);
- maior valor da pressão média das vias aéreas (PMVA), em cm H₂O, nas primeiras 24 horas de vida;
- administração de surfactante exógeno;
- número de doses de surfactante (poractante alfa, 100 mg/kg/dose);

De acordo com a idade gestacional, os recém-nascidos foram categorizados em prematuros extremos (idade gestacional < 28 semanas), muito prematuros (idade gestacional de 28 semanas a 31 semanas completas) e prematuros moderados (idade gestacional de 31 semanas a 33 semanas completas) (26). Para fins de análise estatística a categoria recém-nascidos moderados foi considerada em conjunto com o grupo de recém-nascidos muito prematuros.

A insuficiência respiratória foi aleatoriamente classificada, de acordo com o número de doses de surfactante administradas, em leve (0 ou 1 dose) ou grave (1 ou 2 doses).

3.1. Ética

O projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Pesquisa e Ética da instituição (parecer CAPPesq: 1531501); foi obtido o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido dos responsáveis legais (Apêndice 1).

3.2. Análise laboratorial

Foram coletadas amostras de 3 a 5 mL de sangue do cordão umbilical após dequitação da placenta, em tubo amarelo com gel separador. O soro obtido foi utilizado para dosagem de cTnT utilizando o analisador eletroquimioluminescente da marca Roche, modelo COBAS e411®, através da técnica sanduíche. Na primeira incubação um anticorpo monoclonal biotilado específico da cTnT e um anticorpo monoclonal específico cTnT marcado com o complexo de rutênio reagem entre si e formam um complexo sanduíche. Na segunda incubação, após a incorporação de micropartículas revestidas de estreptavidina, o complexo formado fixa-se à fase sólida pela interação da biotina e da estreptavidina. A mistura de reação é aspirada para a célula de leitura onde as micropartículas são fixadas magneticamente à superfície do eletrodo. Os elementos não fixados são então removidos com ProCell. A aplicação de uma corrente elétrica ao eletrodo induz uma emissão quimioluminescente que é

medida por um fotomultiplicador. Os resultados são determinados com base numa curva de calibração gerada especificamente no analisador por calibração de dois pontos e uma curva principal incluída no código de barras do reagente²⁷.

Foi utilizado o ensaio hipersensível, não afetado por icterícia ou hemólise e que não apresenta reações cruzadas significativas com as seguintes substâncias: troponina T humana de musculatura esquelética, troponina I humana cardíaca troponina I humana de musculatura esquelética e troponina C humana²⁷.

O sangue do cordão umbilical para gasometria foi coletado em seringa heparinizada, com oclusor, volume mínimo de 0,5 mL. O exame foi realizado no aparelho ABL 800 FLEX®, método membrana de íon seletivo, que utiliza os princípios potenciométrico e amperométrico.

3.3. Ecocardiografia

A ecocardiografia foi realizada nas primeiras 24 horas de vida, período este considerado de maior risco para a ocorrência de baixo débito relacionado à fase de transição circulatória em recém-nascidos pré-termo⁶. Os exames foram realizados por cardiopediatra especializado em ecocardiografia neonatal.

O aparelho portátil Logiq-e® (GE Health Care®) com transdutor multifrequencial (6S), de 5 a 7,5 MHz foi utilizado para avaliação cardíaca morfológica e funcional. Foi investigada a presença de “shunts” (forame oval e canal arterial), bem como a direção de fluxo através dos mesmos. As medidas foram realizadas segundo as orientações da Sociedade Americana de Ecocardiografia, 2010²⁸.

Ao modo M, foram realizadas as medidas dos diâmetros diastólicos dos ventrículos direito e esquerdo, da raiz aórtica e do átrio esquerdo e calculadas a fração de encurtamento (ΔD) e de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) utilizando o método de Teicholz²⁸. Foram também realizadas as medidas da excursão do plano do anel mitral ao longo da sístole (MAPSE)¹⁸ e da excursão do plano do anel tricuspídeo ao longo da sístole (TAPSE)¹⁹, para avaliação da função sistólica ventricular esquerda e direita, respectivamente. Foi calculado o escore-z da MAPSE¹⁸ e da TAPSE¹⁹ para cada paciente.

Foram obtidos ao *Doppler* a integral da velocidade pelo tempo (VTI) do fluxo aórtico (VTIAO), do fluxo da artéria pulmonar (VTIAP) e do fluxo da veia cava superior (VTIVCS). Para a obtenção do VTIAO a amostra de *Doppler* foi colocada em via de saída do ventrículo esquerdo (VE), ao corte apical 5 câmaras, logo abaixo do plano valvar aórtico. Para a obtenção do VTIAP, a amostra de *Doppler* foi colocada em via de saída do ventrículo direito (VD), ao corte paraesternal eixo curto, logo abaixo do plano valvar pulmonar. O VTIVCS foi obtido com a colocação da amostra de *Doppler* na entrada da veia cava superior (VCS) em átrio direito, ao corte subcostal.

Os diâmetros máximos das vias de saída dos dois ventrículos foram medidos através do modo bidimensional, nos mesmos cortes já descritos. Já o diâmetro médio da VCS foi registrado no modo M, ao corte paraesternal de via de entrada do VD.

Para evitar medida superestimada do débito sistêmico, dada a provável patência do canal arterial no primeiro dia de vida, com “shunt” da esquerda para direita, foi utilizado o débito do ventrículo direito para a estimativa do débito sistêmico.

O débito ventricular direito (DebVD) foi calculado de acordo com a seguinte fórmula:

Débito ventricular = frequência cardíaca x VTI x π x (diâmetro da via de saída)² ÷ 4 x peso, onde VTI é expressa em cm, diâmetro da via de saída em cm e peso em quilos e $\pi = 3,14$.

A medida do FVCS foi calculada utilizando-se a fórmula:

FVCS: frequência cardíaca x VTI x π x (diâmetro da VCS)² ÷ 4 x peso, onde VTI é expressa em cm, diâmetro da via de saída em cm e peso em quilos e $\pi = 3,14$.

Os pontos de corte utilizados para categorização dos parâmetros ecocardiográficos de função cardíaca em normais (igual ou acima de; sem disfunção) ou alterados (menor que; com disfunção) foram: ΔD 28%²⁹, FEVE 55%²⁹, DebVD 150 mL/kg/min³⁰, VTIAO 9,8 cm³¹, VTIAPI 7 cm³¹, MAPSE -2 escore Z¹⁸, TAPSE -2 escore Z¹⁹, e FVCS 40 mL/kg/min³⁰.

3.4. Desfechos

Foram avaliados os desfechos:

- hemorragia intracraniana graus III ou IV, conforme a classificação de Papile³²;
- displasia broncopulmonar, definida como dependência de oxigênio com 36 semanas de idade gestacional³³;
- óbito antes da alta hospitalar.

3.5. Cálculo do tamanho da amostra

Foi utilizada para o cálculo de amostra a média institucional de 1800 partos por ano, dos quais cerca de 7% são de recém-nascidos com idade gestacional ≤ 32 semanas; considerando a correlação esperada de 0,5 entre as medidas ecocardiográficas e os níveis séricos de cTnT e assumindo poder de teste de 80% com intervalo de confiança de 95% a amostra necessária para estabelecer o nível esperado de correlação seria de 31 recém-nascidos.

3.6. Análise estatística

As variáveis quantitativas foram resumidas por meio de média, mediana, desvio-padrão, valores mínimo e máximo. As variáveis qualitativas foram apresentadas por frequências absolutas (n) e porcentagens (%).

Com o intuito de avaliar a associação entre duas variáveis qualitativas foi considerado o teste qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher, quando apropriado.

Para a comparação de dois grupos em relação a variáveis quantitativas, foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney.

Para avaliar a associação entre prematuridade, gravidade da insuficiência respiratória e cTnTcordão, foi criada uma nova variável relacionando o grau de prematuridade à gravidade da insuficiência respiratória, resultando em 4 grupos:

- prematuros extremos com insuficiência respiratória leve;
- muito prematuros com insuficiência respiratória leve;
- muito prematuros com insuficiência respiratória grave;
- prematuros extremos com insuficiência respiratória grave.

Os quatro grupos foram então testados quanto à associação com o valor de cTnTcordão. Foi utilizado o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis seguido de comparações múltiplas para avaliar a diferença entre os grupos.

Para avaliar a correlação entre duas variáveis quantitativas, o coeficiente de correlação de Spearman (r) foi considerado. A intensidade da correlação foi classificada de acordo com Mukaka, 2012³⁴.

Foi adotado o nível de significância de 5% ($p < 0,05$). A análise dos dados foi realizada no software IBM SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0). Armonk, NY: IBM Corp).

4. RESULTADOS

No período de agosto de 2016 a março de 2018 foram admitidos 175 recém-nascidos pré-termo com idade gestacional ≤ 32 semanas, discriminados no desenho do estudo (Figura 1).

Figura 3 – Desenho do estudo

RNPT: recém-nascido pré-termo; ECO: ecocardiografia; cTnTcordão: troponina T em sangue do cordão umbilical

Foram analisados 60 recém-nascidos ≤ 32 semanas. A mediana de idade gestacional de nascimento foi 29,1 semanas (24,6 - 32 semanas) e o peso de nascimento variou entre 380 g e 1720 g (média 1015 ± 342 g). Quanto ao sexo, 36 recém-nascidos (60%) eram do sexo masculino e 24 (40%) do feminino. Doze por cento dos pacientes foram classificados como pequenos para idade gestacional.

Na tabela 1 está descrita a distribuição dos valores de cTnTcordão na amostra estudada.

Tabela 1 - Distribuição dos valores de cTnTcordão em 60 recém-nascidos com idade gestacional ≤ 32 semanas

cTnTcordão (ng/mL)							
Mediana (mín-máx)	0,133 (0,032-0,532)						
Média ($\pm$ DP)	0,150 ($\pm$ 0,09)						
Percentis	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95
	0,039	0,064	0,088	0,133	0,184	0,283	0,344

cTnTcordão: troponina T em sangue do cordão umbilical

Quanto às complicações maternas, 12% das gestantes eram diabéticas (diagnóstico prévio ou durante a gestação), 41,7% tinham hipertensão (crônica ou específica da gestação) e 18,3% receberam o diagnóstico de corioamnionite. Em 43,3% das gestantes houve indicação de realização de parto cesáreo devido à alteração da vitalidade fetal. Foi administrada ao menos uma dose de corticoide antenatal em 76,7% das gestantes.

Na tabela 2 estão listadas as variáveis de caracterização da amostra, em relação às condições de nascimento e ao escore de gravidade.

Tabela 2 - Caracterização dos 60 pacientes analisados, quanto às condições de nascimento e escore de gravidade

Variável	
pH cordão	7,21 (6,89 – 7,40)
BE cordão	-6,40 (-19,9 -1,20)
Apgar 5 min	8,0 (2 - 10)
SNAPPE-II	25 (0 - 85)

Valores expressos em mediana (mínimo - máximo);
SNAPPE-II: Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension, Version II

Quinze pacientes (25%) apresentaram hipotensão e dez (16,7%) receberam inotrópicos nas primeiras 24 horas de vida.

Todos os recém-nascidos receberam suporte ventilatório nas primeiras 24 horas de vida, com mediana da PMVA de 8,6 cm H₂O (5 – 23 cm H₂O). Houve necessidade de suporte ventilatório invasivo em 66,7% dos pacientes. Todos os neonatos que receberam inotrópico estavam sob ventilação mecânica invasiva.

Foi administrado surfactante exógeno (poractante alfa 100 mg/kg/dose) em 68,3% dos recém-nascidos, sendo que 3,3% destes receberam duas ou mais doses.

O uso de corticoide antenatal, a ocorrência de alteração da vitalidade fetal e os diagnósticos maternos de diabetes, hipertensão e corioamnionite não se associaram significativamente com os valores de cTnTcordão (Tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição da cTnTcordão de acordo com dados da gestação e intercorrências maternas

		n	cTnTcordão (ng/mL)	<i>p</i> *
Corticoide antenatal	sim	40	0,119 (0,04 – 0,53)	0,983
	não	12	0,127 (0,07 – 0,22)	
Alteração vitalidade	sim	21	0,119 (0,04 – 0,53)	0,296
	não	31	0,137 (0,06 – 0,35)	
Diabetes materno	sim	10	0,138 (0,04 – 0,28)	0,626
	não	42	0,121 (0,04 – 0,53)	
Hipertensão materna	sim	23	0,105 (0,04 – 0,53)	0,376
	não	29	0,126 (0,04 – 0,35)	
Corioamnionite	sim	10	0,137 (0,06 – 0,35)	0,807
	não	42	0,119 (0,04 – 0,53)	

cTnTcordão: troponina T em sangue do cordão umbilical;

Valores expressos em mediana (mínimo - máximo);

*Teste não paramétrico de Mann-Whitney

Não houve correlação significativa entre cTnTcordão e peso de nascimento ($r = -0,235$, $p = 0,071$), mas houve correlação positiva entre cTnTcordão e idade gestacional ($r = -0,272$, $p = 0,036$). O valor de cTnTcordão foi semelhante nos sexos masculino e feminino ($p = 0,150$).

Quanto às condições de nascimento e ao escore de gravidade, o Apgar no quinto minuto ($r = -0,324$, $p = 0,012$) e o SNAPPE - II ($r = 0,303$, $p = 0,019$) se correlacionaram significativamente com cTnTcordão.

Houve uma correlação negativa fraca entre cTnTcordão e frequência cardíaca ($r = -0,327$, $p = 0,011$); não foi demonstrada correlação significativa entre cTnTcordão e os valores de pressão arterial média ($r = -0,090$, $p = 0,499$). Também não houve associação significativa entre a presença de hipotensão e os valores de cTnTcordão ($p = 0,841$).

Foi encontrada uma correlação positiva fraca entre cTnTcordão e PMVA ($r = 0,365$, $p = 0,004$), assim como entre o número de doses de surfactante e o valor da cTnTcordão ($r = 0,270$, $p = 0,037$).

Figura 4 - Associação entre cTnTcordão e número de doses de surfactante

cTnTcordão: troponina T em sangue do cordão umbilical

Recém-nascidos que receberam 0 ou 1 dose de surfactante tiveram mediana de cTnTcordão 0,113 ng/mL (mínimo de 0,032 ng/mL e máximo de 0,532 ng/mL) *versus* mediana de 0,151 ng/mL (mínimo de 0,038 ng/mL e máximo de 0,345 ng/mL) naqueles que receberam 2 ou 3 doses de surfactante ($p = 0,014$) (Figura 2).

A análise *post hoc* com múltiplas comparações não mostrou diferença significativa no valor de cTnTcordão entre os grupos prematuros extremos com insuficiência respiratória leve, muito prematuros com insuficiência respiratória leve, prematuros extremos com insuficiência respiratória grave e muito prematuros com insuficiência respiratória grave.

A média de idade no momento de realização da ecocardiografia foi 18 horas de vida. Observou-se correlação negativa muito fraca entre cTnTcordão e FEVE. Não houve correlação significativa entre cTnTcordão e as demais variáveis ecocardiográficas (Tabela 4).

Tabela 4 - Correlação entre cTnTcordão e medidas ecocardiográficas

		ΔD	FEVE	VTIAO	MAPSE	VTIAP	DebVD	TAPSE	FVCS	CA
	n	59	60	57	55	57	52	56	54	52
cTnTcordão	r	-0,246	-0,269	-0,155	-0,068	-0,095	-0,076	-0,211	-0,111	-0,093
	p	0,061	0,037	0,249	0,621	0,481	0,595	0,118	0,423	0,513

cTnTcordão: troponina T do cordão umbilical;

ΔD : fração de encurtamento; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VTIAO: VTI aórtico; MAPSE: excursão do plano do anel mitral ao longo da sístole; VTIAP: VTI da artéria pulmonar; DebVD: débito do ventrículo direito; TAPSE: excursão do plano do anel tricuspídeo ao longo da sístole; FVCS: fluxo de veia cava superior; CA: diâmetro do canal arterial

Não houve diferença significativa nos valores da cTnTcordão nos grupos com e sem disfunção cardíaca por nenhum dos critérios ecocardiográficos (Tabela 5).

Tabela 5 - Distribuição dos valores de cTnTcordão nos pacientes com disfunção cardíaca

Ecocardiograma		n	cTnTcordão (ng/mL)	p*
$\Delta D < 28\%$	sim	7	0,184 (0,039 – 0,532)	0,085
	não	52	0,124 (0,032 – 0,354)	
FEVE < 55%	sim	6	0,166 (0,039 - 0,532)	0,218
	não	54	0,126 (0,032 - 0,354)	
VTIAO < 9,8 cm	sim	46	0,127 (0,032 - 0,532)	0,856
	não	11	0,126 (0,062 – 0,345)	
MAPSE < -2 escore Z	sim	3	0,164 (0,137 - 0,333)	0,159
	não	52	0,124 (0,032 - 0,532)	
VTIAP < 7 cm	sim	27	0,151 (0,038 - 0,333)	0,172
	não	30	0,113 (0,032 - 0,532)	
VD < 150 mL/kg/min	sim	12	0,147 (0,032 – 0,255)	0,672
	não	40	0,119 (0,038 - 0,532)	
TAPSE < -2 escore Z	sim	4	0,166 (0,089 - 0,190)	0,484
	não	52	0,126 (0,032 - 0,532)	
FVCS < 40 mL/kg/min	sim	6	0,128 (0,081 - 0,532)	0,545
	não	48	0,126 (0,032 - 0,345)	

cTnTcordão: troponina T em sangue do cordão umbilical.

Valores expressos em mediana (mínimo - máximo);

*teste não paramétrico de Mann-Whitney;

$\Delta D < 28\%$: fração de encurtamento do ventrículo esquerdo < 28%; FEVE < 55%: fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 55%; VTIAO < 9,8cm: VTI aórtico < 9,8cm; MAPSE < -2 escore Z: excursão do plano do anel mitral ao longo da sístole < -2 escore Z; VTIAP < 7cm: VTI artéria pulmonar menor que 7cm; VD < 150 mL/kg/min: débito do ventrículo direito < 150 mL/kg/min; TAPSE < -2 escore Z: excursão do plano do anel tricuspídeo ao longo da sístole < -2 escore Z; FVCS < 40mL/kg/min: fluxo de veia cava superior < 40mL/kg/min

Os parâmetros ecocardiográficos não se correlacionaram significativamente com a PAm. Não houve diferença associação entre medidas ecocardiográficas e hipotensão. Não houve associação entre disfunção cardíaca e ocorrência de hipotensão (Tabela 6).

Tabela 6 - Associação entre disfunção cardíaca e hipotensão

Ecocardiograma	Hipotensão		<i>p</i>
	sim	não	
$\Delta D < 28\%$	3 (20%)	4 (9,3%)	0,360 ^f
FEVE < 55%	3 (20%)	3 (6,8%)	0,165 ^f
VTIAO < 9,8 cm	12 (85,7%)	33 (78,6%)	0,711 ^f
MAPSE < -2 escore Z	1 (7,1%)	2 (5%)	0,999 ^f
VTIAP < 7 cm	8 (57,1%)	18 (42,9%)	0,375 ^q
VD < 150 mL/kg/min	3 (23,1%)	9 (23,7%)	0,999 ^f
TAPSE < -2 escore Z	1 (7,1%)	3 (7,3%)	0,999 ^f
FVCS < 40 mL/kg/min	2 (15,4%)	4 (10%)	0,627 ^f

n: número absoluto (percentual);

f: Teste exato de Fisher

q: Teste qui-quadrado

$\Delta D < 28\%$: fração de encurtamento do ventrículo esquerdo < 28%; FEVE < 55%: fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 55%; VTIAO < 9,8cm: VTI aórtico < 9,8cm; MAPSE < -2 escore Z: excursão do plano do anel mitral ao longo da sístole < -2 escore Z; VTIAP < 7cm: VTI artéria pulmonar < 7cm; VD < 150 mL/kg/min: débito do ventrículo direito < 150 mL/kg/min; TAPSE < -2 escore Z: excursão do plano do anel tricuspídeo ao longo da sístole < -2 escore Z; FVCS < 40mL/kg/min: fluxo de veia cava superior < 40mL/kg/min

A PMVA se correlacionou negativamente com as medidas ecocardiográficas se com as medidas VTIAP ($r = -0,355$, $p = 0,019$), DebVD ($r = -0,363$, $p = 0,017$) e TAPSE ($r = -0,306$, $p = 0,0469$). Houve associação negativa entre elevação da PMVA e as variáveis de disfunção cardíaca $\Delta D < 28\%$, FEVE $< 55\%$, MAPSE < -2 escore Z, VTIAP < 7 cm e FVCS < 40 mL/kg/min (Tabela 7).

Foi verificada uma associação positiva entre número de doses de surfactante e VTI pulmonar < 7 cm e VD < 150 mL/kg/min (Tabela 8).

Tabela 7 - Associação entre PMVA e disfunção cardíaca

Ecocardiograma		n	PMVA cm H2O	<i>p</i> *
$\Delta D < 28\%$	sim	7	11 (5-23)	0,006
	não	52	8,3 (5-12)	
FEVE < 55%	sim	6	11, 5 (10,4-23)	0,001
	não	54	8,3 (5-12)	
VTIAO < 9,8 cm	sim	46	8,5 (5-23)	0,269
	não	11	7,0 (5-12)	
MAPSE < -2 escore Z	sim	3	10,7 (10-13,4)	0,011
	não	52	8,2 (5-23)	
VTIAP < 7 cm	sim	27	9,0 (6-13,4)	0,004
	não	30	7,2 (5-23)	
VD < 150 mL/kg/min	sim	12	9,2 (6-13,4)	0,135
	não	40	8,2 (5-23)	
TAPSE < -2 escore Z	sim	4	11 (6-12)	0,153
	não	52	8,3 (5-23)	
FVCS < 40 mL/kg/min	sim	6	10,5 (7-23)	0,041
	não	48	8,2 (5-12)	

PMVA cm H2O: pressão média de vias aéreas;

Valores expressos em mediana (mínimo - máximo);

* Teste não paramétrico de Mann-Whitney;

$\Delta D < 28\%$: fração de encurtamento do ventrículo esquerdo < 28%; FEVE < 55%: fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 55%; VTI Ao < 9,8cm: VTI aórtico < 9,8cm; MAPSE < -2 escore Z: excursão do plano do anel mitral ao longo da sístole < -2 escore Z; VTIAP < 7cm: VTI artéria pulmonar < 7cm; VD < 150 mL/kg/min: débito do ventrículo direito < 150 mL/kg/min; TAPSE < -2 escore Z: excursão do plano do anel tricuspídeo ao longo da sístole < -2 escore Z; FVCS < 40mL/kg/min: fluxo de veia cava superior < 40mL/kg/min

Tabela 8 - Associação entre número de doses de surfactante e disfunção cardíaca

Ecocardiograma	Doses de surfactante		<i>p</i> *
	0 - 1	≥ 2	
ΔD < 28%	4 (10,3%)	3 (15,0%)	0,679
FEVE < 55%	3 (7,5%)	3 (15,0%)	0,390
VTIAO < 9,8 cm	31 (81,6%)	15 (78,9%)	0,999
MAPSE < -2 escore Z	1 (2,7%)	2 (11,1%)	0,247
VTIAP < 7 cm	12 (31,6%)	15 (78,9%)	0,002
VD < 150 mL/kg/min	5 (13,9%)	7 (43,8%)	0,018
TAPSE < -2 escore Z	2 (5,4%)	2 (10,5%)	0,598
FVCS < 40 mL/kg/min	4 (10,8%)	2 (11,8%)	0,999

ΔD<28%: fração de encurtamento do ventrículo esquerdo < 28%; FEVE < 55%: fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 55%; VTIAO < 9,8cm: VTI aórtico < 9,8cm; MAPSE < -2 escore Z: excursão sistólica do anel mitral < -2 score Z; VTIAP < 7cm: VTI de artéria pulmonar < 7 cm; VD < 150 mL/kg/min: débito do ventrículo direito < 150 mL/kg/min; TAPSE<-2scoreZ: excursão sistólica do anel tricuspídeo < -2 score Z; FVCS < 40mL/kg/min: fluxo de veia cava superior < 40mL/kg/min

Na avaliação dos desfechos, não foi observada associação significativa entre cTnTcordão e as variáveis HIC III/IV ($p = 0,603$) e óbito ($p = 0,512$). Houve tendência à associação positiva entre cTnTcordão e displasia broncopulmonar ($p = 0,051$).

Valores mais altos de cTnTcordão se associaram significativamente com o desfecho combinado óbito ou displasia broncopulmonar ($p = 0,017$).

5. DISCUSSÃO

O primeiro estudo que apresentou valores de referência para cTnT em amostras de sangue do cordão umbilical foi publicado em 1995³⁵. Desde então, a cTnT tem sido estudada como marcador precoce de disfunção miocárdica nesta população^{20,21}.

Foi demonstrado que, em recém-nascidos de termo saudáveis, a cTnT costuma ser mais elevada do que os valores de referência utilizados para os adultos já no sangue do cordão umbilical^{21,36-39}. Nas horas que se seguem ao nascimento, a cTnT continua em elevação, atingindo o pico de concentração sérica entre o segundo e o quarto dias de vida⁴⁰, e voltando a diminuir em torno do quinto de dia de vida⁴¹. Ainda não é conhecida a idade em que os níveis séricos de cTnT atingem os valores do adulto. Um estudo recente demonstrou que concentrações mais elevadas podem persistir até seis meses de vida^{36,42}.

Acredita-se que a hipóxia relativa e o estresse causados pelo parto possam provocar algum grau de dano miocárdico, na maioria das vezes sem repercussão clínica^{37,43}. A lesão da membrana do cardiomiócito acarreta liberação de cTnT citosólica livre e provoca aumento da cTnT sérica^{37,43}. Além disso, o remodelamento miocárdico necessário para a transição circulatória pós-natal, que culmina com a involução do ventrículo direito e a predominância do ventrículo esquerdo, envolve apoptose. Ocorre, então, liberação de cTnT, explicando a manutenção de níveis plasmáticos mais altos por algumas semanas^{36,42,44}.

No presente estudo, o valor mediano de cTnTcordão em 60 recém-nascidos com idade gestacional ≤ 32 semanas foi 0,133 ng/mL, intervalo interquartil 0,088 a 0,184 ng/mL.

Trevisanuto et al.⁴⁵ e Baum et al.⁴⁶ estudaram cTnTcordão de recém-nascidos de termo e relataram, respectivamente, mediana de cTnTcordão 0,0 ng/mL (intervalo interquartil 0,0 a 0,019 ng/mL) e 0,0 ng/mL (intervalo interquartil 0,0 a 0,018 ng/mL). Outros autores encontraram valores mais altos: Adamcovà et al.³⁵ mostraram média de cTnTcordão $0,05 \pm 0,04$ ng/mL, valor próximo ao encontrado por Jehlicka et al.³⁶, cuja mediana descrita foi de 0,038 ng/mL (intervalo interquartil 0,031 a 0,048 ng/mL), e por Karlén et al.⁴², que relatou mediana 0,034 ng/mL (intervalo interquartil 0,026 a 0,044 ng/mL).

O estudo com a maior casuística, 869 recém-nascidos de termo, descreveu diferença significativa no valor de cTnTcordão entre os sexos masculino e feminino, com valores mais elevados no sexo masculino⁴⁶, mas este achado não foi relatado por outros autores^{23,37,43,45 47}.

Em recém-nascidos pré-termo, os valores de referência de cTnTcordão são menos conhecidos. Karadeniz et al.³⁵ relataram mediana de cTnTcordão de 0,018 ng/mL, intervalo interquartil 0,010 a 0,027 ng/mL; Shelton et al.⁴⁹ encontraram média de cTnTcordão de $0,044 \pm 0,065$ ng/mL em amostra composta de 117 recém-nascidos de termo e pré-termo. Nesse estudo, o valor de cTnTcordão ultrapassou o ponto de corte, estabelecido em 0,1 ng/mL, mais frequentemente em recém-nascidos pré-termo⁴⁹. Já Clark et al.²³ descreverem

mediana de cTnTcordão de 0,031 ng/mL, intervalo interquartil 0,010 a 0,084 ng/mL, em recém-nascidos com 28 a 32 semanas em suporte respiratório²³.

Os valores da cTnTcordão observados em nossa casuística foram mais altos que aqueles observados pelos autores citados^{23,35,36,42,45,46,49}, e próximos aos encontrados por Fortunato et al.⁵⁰ em 22 fetos de 20 a 25 semanas submetidos a cordocentese (mediana de 0,174 ng/mL, percentil 99 de 0,308 ng/mL). Embora vários autores tenham afirmado que não há correlação entre cTnTcordão ou cTnT e idade gestacional^{23,37,47,49,51-53}, constatamos correlação negativa entre cTnTcordão e idade gestacional.

A apoptose constitui um mecanismo crucial para o contínuo remodelamento miocárdico da vida fetal, com consequente liberação de cTnT^{21,46,50}. Além disso, no segundo trimestre de gestação, as isoformas cardíacas de troponina T, também encontradas na musculatura esquelética durante a embriogênese, são gradualmente substituídas pela isoforma esquelética^{44,45,49}. Como provavelmente ao nascimento esses processos não estão concluídos, a idade gestacional poderia justificar os valores mais elevados de cTnTcordão em recém-nascidos pré-termo.

No entanto, Clark et al.²³ verificaram que a cTnTcordão em recém-nascidos com idade gestacional entre 28 a 32 semanas com necessidade de qualquer tipo de suporte respiratório foi três vezes superior à observada em recém-nascidos de termo saudáveis (mediana de 0,031 ng/mL, intervalo interquartil 0,010 a 0,084 ng/mL *versus* mediana de 0,010 ng/mL, intervalo interquartil 0,010 a 0,014 ng/mL).

Como todos os recém-nascidos do nosso estudo receberam suporte ventilatório, especulamos que os valores mais altos de cTnTcordão reflitam, em parte, seu valor preditivo quanto à necessidade de suporte respiratório e não somente a correlação com a idade gestacional. Visto que a análise *post hoc* realizada com a amostra de 60 recém-nascidos não foi capaz de avaliar a influência da idade gestacional na associação entre cTnTcordão e gravidade da insuficiência respiratória, sugerimos novos estudos com uma casuística maior para investigar essa interferência.

Outra possível explicação para os valores mais elevados de cTnTcordão encontrados seria a metodologia para a detecção da cTnT. Utilizamos um ensaio cuja sensibilidade é superior à dos ensaios de segunda e terceira geração, empregados na maioria dos estudos citados²⁷. No entanto, essa característica provavelmente permite detectar valores mais baixos de cTnT sem, no entanto, superestimá-los.

Não observamos associação entre os valores da cTnTcordão e as intercorrências maternas diabetes, hipertensão e corioamnionite, nem tampouco com a ocorrência de alteração de vitalidade fetal. Entretanto, foi demonstrado por outros autores que, assim como os recém-nascidos pré-termo de gestantes com pré-eclampsia⁴⁸, os recém-nascidos de gestantes com diabetes descompensado têm cTnTcordão mais elevada⁵⁴.

Sabe-se que a cTnTcordão é mais alta em recém-nascidos asfixiados⁵⁵, nos fetos com alteração do retorno venoso umbilical ao *Doppler* obstétrico⁵⁶ e naqueles que apresentam bradicardia durante a monitorização do trabalho de parto⁵⁷. Observamos correlação negativa entre escore de Apgar e cTnTcordão e positiva entre SNAPPE-II e cTnTcordão, sendo que tanto o Apgar quanto o

SNAPPE-II podem ser influenciados pelo bem-estar fetal. A falta de associação entre alteração de vitalidade fetal avaliada pelo Doppler obstétrico e os valores de cTnTcordão não era esperada, visto que os fetos submetidos a hipóxia intrauterina certamente apresentam algum grau de injúria miocárdica.

Assim como outros autores que estudaram a associação entre hipotensão e cTnTcordão ou cTnT durante as primeiras 48 horas de vida em recém-nascidos asfixiados⁵⁵ e com síndrome do desconforto respiratório^{51,52}, não encontramos associação entre hipotensão e cTnTcordão. Por outro lado, já foi descrita associação entre cTnT e uso de inotrópico em recém-nascidos de termo asfixiados com 12 horas de vida⁵⁸, em recém-nascidos pré-termo com síndrome do desconforto respiratório^{20,41,52} ou com persistência do canal arterial⁵³. No presente estudo o achado de associação entre necessidade de inotrópico e cTnTcordão não foi observado.

Com relação a medidas ecocardiográficas, em recém-nascidos asfixiados existe associação positiva entre cTnT e presença de disfunção miocárdica usando critérios ecocardiográficos⁵⁹ e correlação negativa entre cTnT e volume sistólico e débito do ventrículo esquerdo no primeiro dia de vida⁶⁰; foi descrita por Clark et al.⁴¹ correlação negativa entre ΔD e cTnT coletada 6 horas após o nascimento em recém-nascidos pré-termo com 27 a 30 semanas de idade gestacional e diagnóstico de síndrome de desconforto respiratório; Perugu et al.⁵³ observaram correlação negativa entre débito do ventrículo esquerdo e cTnT em recém-nascidos pré-termo com persistência do canal arterial; Szymankiewicz et al.⁶¹ não encontraram correlação entre cTnT e medidas ecocardiográficas em recém-nascidos asfixiados; e Cruz et al.⁵² não encontraram correlação com

medidas ecocardiográficas e cTnT com 24 horas de vida em recém-nascidos pré-termo extremos.

No nosso estudo, a única medida ecocardiográfica que mostrou correlação com cTnTcordão foi FEVE, uma medida reprodutível e de fácil obtenção, mas incompleta se utilizada isoladamente, pois apenas avalia a função ventricular no sentido circunferencial, sem levar em consideração o eixo longitudinal²⁸. Além disso, não observamos associação entre o valor de cTnTcordão e a presença de disfunção cardíaca. Esses achados apontam para a necessidade de pesquisas adicionais, a fim de esclarecer a utilidade da coleta de cTnTcordão para avaliação do risco de disfunção cardíaca em recém-nascidos pré-termo nas primeiras 24 horas de vida.

É interessante ressaltar que não houve correlação entre PAm e medidas ecocardiográficas e nem associação entre hipotensão e ocorrência de disfunção cardíaca, reforçando o conceito de que a medida da pressão arterial utilizada isoladamente fornece informações insuficientes sobre o estado hemodinâmico do recém-nascido pré-termo^{11,12}.

A correlação positiva entre o valor da PMVA e cTnTcordão e a associação positiva entre cTnTcordão e número de doses de surfactante estão de acordo com a associação, citada acima, entre cTnTcordão e necessidade de suporte respiratório²³. Outros autores demonstraram que nas primeiras de vida, cTnT se correlaciona com o índice de oxigenação⁵¹ e com o tempo de suporte ventilatório⁴³, e que recém-nascidos pré-termo ≤ 32 semanas com diagnóstico de síndrome do desconforto respiratório, tem valores mais altos que aqueles sem este diagnóstico^{20,41,43,47,51}. Os nossos resultados sugerem que, assim como a cTnT pode ser útil na predição da evolução do quadro respiratório^{41,43}, a

cTnTcordão tem valor preditivo quanto à gravidade do mesmo, estimada pela PMVA utilizada e pelo número de doses de surfactante.

A insuficiência respiratória e o suporte ventilatório podem acarretar repercussões hemodinâmicas. Estas ocorrem pela doença respiratória primária, que levam ao prejuízo das trocas gasosas e à hipóxia, ou pelo aumento da pressão intratorácica causada pelo suporte ventilatório, com consequente redução do débito cardíaco. Ambas as situações potencialmente provocam algum grau de isquemia subendocárdica, justificando o aumento da cTnT^{20,43,51}. O motivo pelo qual esse aumento da cTnT ocorre já no sangue do cordão é incerto, visto que o reflete exclusivamente as condições intrauterinas e o processo do parto, antes do início de qualquer tratamento ao recém-nascido.

Demonstramos correlação negativa entre medidas ecocardiográficas e PMVA e com o número de doses de surfactante. O fato de as duas últimas variáveis estarem relacionadas ao grau de insuficiência respiratória sugere que as alterações hemodinâmicas apresentadas pelos recém-nascidos pré-termo no período de transição circulatória são em parte secundárias ao quadro respiratório.

Quanto aos desfechos, em recém-nascidos asfixiados existe associação entre cTnTcordão e mortalidade, tendo o valor de cTnTcordão $\geq 0,250$ ng/mL sensibilidade de 83.9% e especificidade de 96.6% para a ocorrência de óbito⁵⁹. El-Kuffash et al.⁴⁷ não demonstraram associação entre cTnT com 12 horas de vida e os desfechos óbito e hemorragia intracraniana grave, embora os mesmos autores tenham encontrado essa associação quando a cTnT foi coletada com 48h de vida.

Na nossa casuística cTnTcordão não se associou aos desfechos óbito ou hemorragia intracraniana isoladamente. Houve apenas tendência à associação positiva entre cTnTcordão e displasia broncopulmonar isoladamente ($p = 0,051$). É possível que uma amostra maior alcance significância estatística.

Por outro lado, em concordância com o estudo de Trevisanuto et al.⁵¹, observamos associação positiva entre cTnTcordão e o desfecho combinado óbito ou displasia broncopulmonar. Esses autores demonstraram que o ponto de corte de cTnT $\geq 0,5\text{ng/mL}$ com 48 horas de vida tem associação positiva com o desfecho combinado morte ou displasia broncopulmonar. Valores mais altos de cTnT com cinco dias de vida também se associaram com aumento do risco para displasia broncopulmonar em recém-nascido pré-termo com persistência do canal arterial⁶². Em conjunto, os achados provavelmente refletem a associação entre cTnTcordão e a evolução respiratória do recém-nascido pré-termo.

6. CONCLUSÕES

A análise de cTnTcordão em 60 recém-nascidos com idade gestacional ≤ 32 semanas permitiu concluir que:

- O valor mediano de cTnTcordão foi 0,133 ng/mL, intervalo interquartil 0,088 a 0,184 ng/mL.
- Houve correlação negativa entre idade gestacional, escore de Apgar no quinto minuto e cTnTcordão e correlação positiva entre SNAPPE-II e cTnTcordão. O valor de cTnTcordão não parece sofrer influência do sexo ou do peso de nascimento.
- Embora tenha sido observada correlação entre os cTnTcordão e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, a cTnTcordão não foi capaz de antecipar a ocorrência de hipotensão ou a necessidade de inotrópicos.
- A fraca correlação entre a cTnTcordão e os parâmetros ecocardiográficos, assim como a ausência de associação entre o valor de cTnTcordão com disfunção miocárdica nas primeiras 24 horas de vida indicam a necessidade de pesquisas adicionais para avaliar a utilidade da dosagem de cTnTcordão na avaliação do risco de comprometimento hemodinâmico nesta população.
- A correlação entre PMVA e cTnTcordão e a associação entre cTnTcordão e número de doses de surfactante sugere que a cTnTcordão possa ter valor prognóstico em relação à gravidade da insuficiência respiratória.
- A cTnTcordão não foi útil na predição de óbito isoladamente, embora tenha sido observada associação entre cTnTcordão e óbito quando

considerado o desfecho combinado óbito ou displasia broncopulmonar. Este resultado provavelmente reflete a associação entre cTnTcordão e a evolução respiratória do recém-nascido pré-termo.

7. REFERÊNCIAS

1. Osborn DA. Diagnosis and treatment of preterm transitional circulatory compromise. *Early Hum Dev.* 2005;81(5):413-22.
2. Evans N. Assessment and support of the preterm circulation. *Early Hum Dev.* 2006;82(12):803-10.
3. Alderliesten T, Lemmers PM, Smarius JJ, van de Vosse RE, Baerts W, van Bel F. Cerebral oxygenation, extraction, and autoregulation in very preterm infants who develop peri-intraventricular hemorrhage. *J Pediatr.* 2013;162(4):698-704.
4. Munro MJ, Walker AM, Barfield CP. Hypotensive extremely low birth weight infants have reduced cerebral blood flow. *Pediatrics.* 2004;114(6):1591-6.
5. Noori S, McCoy M, Anderson MP, Ramji F, Seri I. Changes in cardiac function and cerebral blood flow in relation to peri/intraventricular hemorrhage in extremely preterm infants. *J Pediatr.* 2014;164(2):264-70.
6. Evans N. Which inotrope for which baby? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006;91(3):F213-20.
7. Osborn DA, Evans N, Kluckow M, Bowen JR, Rieger R. Low superior vena cava flow and effect of inotropes on neurodevelopment to 3 years in preterm infants. *Pediatrics.* 2007;120(2):372-80.
8. Miletin J, Pichova K, Dempsey EM. Bedside detection of low systemic flow in the very low birth weight infant on day 1 of life. *Eur J Pediatr.* 2009;168(7):809-13.
9. Cayabyab R, Mc Lean CW, Seri I. Definition of hypotension and assessment of hemodynamics in the preterm neonate. *J Perinatol.* 2009;29(Suppl 2):S58-62.
10. de Boode WP. Clinical monitoring of systemic hemodynamics in critically ill newborns. *Early Hum Dev.* 2010;86(3):137-41.
11. Osborn DA, Evans N, Kluckow M. Clinical detection of low upper body blood flow in very premature infants using blood pressure, capillary refill time, and central-peripheral temperature difference. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89(2):F168-73.

12. Groves AM, Kuschel CA, Knight DB, SkinnerJR. Relationship between blood pressure and blood flow in newborn preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008;93(1):F29-32.
13. Mertens L, Seri I, Marek J, Arlettaz R, Barker P, McNamara M, Moon-Grady AJ, Coon PD, Noori S, Simpson J, Lai WW; Writing Group of the American Society of Echocardiography (ASE); European Association of Echocardiography (EAE); Association for European Pediatric Cardiologists (AEPC). Targeted neonatal echocardiography in the neonatal intensive care unit: practice guidelines and recommendations for training. *Eur J Echocardiogr.* 2011;12(10):715-36.
14. Kluckow M, Evans N. Superior vena cava flow in newborn infants: a novel marker of systemic blood flow. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000;82(3):F182-7.
15. de Waal KA. The methodology of Doppler-derived central blood flow measurements in newborn infants. *Int J Pediatr.* 2012;2012:680162.
16. Koestenberger M, Ravekes W, Everett AD, Stueger HP, Heinzl B, Gamillscheg A G, Cvirn G, Boysen A, Fandl A, Nagel B. Right ventricular function in infants, children and adolescents: reference values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 640 healthy patients and calculation of z score values. *Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(6):715-9.
17. Eriksen BH, Nestaas E, Hole T, Liestøl K, Støylen A, Fugelseth D. Longitudinal assessment of atrioventricular annulus excursion by grey-scale m-mode and colour tissue Doppler imaging in premature infants. *Early Hum Dev.* 2013;89(12):977-82.
18. Koestenberger M, Nagel B, Ravekes W, Gamillscheg A, Binder C, Avian A, Pansy J, Cvirn G, Urlesberger B. Longitudinal systolic left ventricular function in preterm and term neonates: reference values of the mitral annular plane systolic excursion (MAPSE) and calculation of z-scores. *Pediatr Cardiol.* 2015;36(1):20-6.
19. Koestenberger M, Nagel B, Ravekes W, Urlesberger B, Raith W, Avian A, Halb V, Cvirn G, Fritsch P, Gamillscheg A. Systolic right ventricular function in preterm and term neonates: reference values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 258 patients and calculation of Z-score values. *Neonatology.* 2011;100(1):85-92.
20. Clark SJ, Newland P, Yoxall CW, Subhedar NV. Concentrations of cardiac troponin T in neonates with and without respiratory distress. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89(4):F348-52.

21. El-Khuffash A, Davis PG, Walsh K, Molloy EJ. Cardiac troponin T and N-terminal-pro-B type natriuretic peptide reflect myocardial function in preterm infants. *J Perinatol*. 2008;28(7):482-6.
22. El-Khuffash AF, Slevin M, McNamara PJ, Molloy EJ. Troponin T, N-terminal pro natriuretic peptide and a patent ductus arteriosus scoring system predict death before discharge or neurodevelopmental outcome at 2 years in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011;96(2):F133-7.
23. Clark S J, Newland P, Yoxall C W, Subhedar NV. Cardiac troponin T in cord blood. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001;84(1):F34-7.
24. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr*. 2013;13:59.
25. Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee S K. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatr*. 2001;138(1):92-100.
26. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard MZ, Say L, Moller An-B, Kinney M, Lawn J. 15 million preterm births: priorities for action based on national, regional and global estimates. In: World Health Organization. *Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth*. Geneva: World Health Organization; 2012. p.17-31.
27. Roche Diagnostics. *Elecsys Troponin T hs STAT cobas®*. Mannheim; 2020.
28. Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, Ensing GJ, Kendall K, Younoszai AK, Lai WW, Geva T. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(5):465-95.
29. Tissot C, Singh Y, Sekarski N. Echocardiographic Evaluation of Ventricular Function-For the Neonatologist and Pediatric Intensivist. *Front Pediatr*. 2018;6:79.
30. Wyllie J. Neonatal echocardiography. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2015;20(3):173-80
31. Skinner J, Alverson D, Hunter S. *Echocardiography for the neonatologist*. 1st ed. London: Churchill Livingstone; 2000.
32. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr*. 1978;92(4):529-34.

33. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics*. 1988;82(4):527-32.
34. Mukaka MM. Statistics corner: A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research. *Malawi Med J*. 2012;24(3):69-71.
35. Adamcová M, Kokstein Z, Palicka V, Podholová M, Kostál M. Troponin T levels in the cord blood of healthy term neonates. *Physiol Res*. 1995;44(2):99-104.
36. Karlén J, Karlsson M, Eliasson H, Bonamy AE, Halvorsen CP. Cardiac Troponin T in Healthy Full-Term Infants. *Pediatr Cardiol*. 2019;40(8):1645-54.
37. Rouatbi H, Zigabe S, Gkiougki E, Vranken L, Van Linthout C, Seghaye MC. Biomarkers of neonatal stress assessment: A prospective study. *Early Hum Dev*. 2019;137:104826.
38. El-Khuffash AF, Molloy EJ. Serum troponin in neonatal intensive care. *Neonatology*. 2008;94(1):1-7.
39. Correale M, Nunno L, Ieva R, Rinaldi M, Maffei G, Magaldi R, Di Baiase M. Troponin in newborns and pediatric patients. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2009;7(4):270-8.
40. Lipshultz SE, Simbre VC, Hart S, Rifai N, Lipsitz SR, Reubens L, Sinkin RA. Frequency of elevations in markers of cardiomyocyte damage in otherwise healthy newborns. *Am J Cardiol*. 2008;102(6):761-6.
41. Clark SJ, Newland P, Yoxall CW, Subhedar NV. Sequential cardiac troponin T following delivery and its relationship with myocardial performance in neonates with respiratory distress syndrome. *Eur J Pediatr*. 2006;165(2):87-93.
42. Jehlicka P, Huml M, Rajdl D, Mockova A, Matas M, Dort J, Masppustova A. How to interpret elevated plasmatic level of high-sensitive troponin T in newborns and infants? *Physiol Res*. 2018;67(2):191-5.
43. Awada H, Al-Tannir M, Ziade MF, Alameh J, El Rajab M. Cardiac troponin T: a useful early marker for cardiac and respiratory dysfunction in neonates. *Neonatology*. 2007;92(2):105-10.
44. Adamcová M. Troponins in children and neonates. *Acta Paediatr*. 2003;92(12):1373-5.

45. Trevisanuto D, Pitton M, Altinier S, Zaninotto M, Plebani M, Zanardo V. Cardiac troponin I, cardiac troponin T and creatine kinase MB concentrations in umbilical cord blood of healthy term neonates. *Acta Paediatr.* 2003;92(12):1463-7.
46. Baum H, Hinze A, Bartels P, Neumeier D. Reference values for cardiac troponins T and I in healthy neonates. *Clin Biochem.* 2004;37(12):1079-82.
47. El-Khuffash A, Barry D, Walsh K, Davis PG, Molloy EJ. Biochemical markers may identify preterm infants with a patent ductus arteriosus at high risk of death or severe intraventricular haemorrhage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008;93(6):F407-12.
48. Karadeniz L, Coban A, Ince Z, Turkoglu U, Can G. Cord blood cardiac troponin T and nonprotein-bound iron levels in newborns of mild pre-eclamptic mothers. *Neonatology.* 2010;97(4):305-10.
49. Shelton SD, Fouse BL, Holleman CM, Sedor FA, Herbert WN. Cardiac troponin T levels in umbilical cord blood. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181:1259-62.
50. Fortunato G, Giarrusso PC, Martinelli P, Sglavo G, Vassallo M, Tomeo L, Rea M, Paladini D. Cardiac troponin T and amino-terminal pro-natriuretic peptide concentrations in fetuses in the second trimester and in healthy neonates. *Clin Chem Lab Med.* 2006;44(7):834-6.
51. Trevisanuto D, Zaninotto M, Altinier S, Plebani M, Zanardo V. High serum cardiac troponin T concentrations in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr.* 2000;89(9):1134-6.
52. Cruz MA, Bremmer YA, Porter BO, Gullquist SD, Watterberg KL, Rozycki HJ. Cardiac troponin T and cardiac dysfunction in extremely low-birth-weight infants. *Pediatr Cardiol.* 2006;27(4):396-401.
53. Perugu S, Rehan VK, Chow SL, Baylen B. Plasma biomarkers and echocardiographic indices of left ventricular function in very low birth weight infants. *J Neonatal Perinatal Med.* 2014;7(3):213-22.
54. Mert MK, Satar M, Özbarlas N, Yaman A, Özgönen FT, Asker HS, Çekinmez EK, Tetikeret T. Troponin T and NT ProBNP Levels in Gestational, Type 1 and Type 2 Diabetic Mothers and Macrosomic Infants. *Pediatr Cardiol.* 2016;37(1):76-83.
55. Boo NY, Hafidz H, Nawawi HM, Cheah FC, Fadzil YJ, Abdul-Aziz BB, Ismail Z. Comparison of serum cardiac troponin T and creatine kinase MB isoenzyme mass concentrations in asphyxiated term infants during the first 48 h of life. *J Paediatr Child Health.* 2005;41(7):331-7.

56. Mäkilä K, Vuolteenaho O, Jouppila P, Räsänen J. Association of severe placental insufficiency and systemic venous pressure rise in the fetus with increased neonatal cardiac troponin T levels. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(3):726-31.
57. Shiva R, Maryam R, Hajie B. Cardiac troponin T levels of umbilical cord in neonates with abnormal fetal heart rate. *Iran J Pediatr.* 2013;23(1):85-8.
58. Szymankiewicz M, Matuszczak-Wleklak M, Hodgman JE, Gadzinowski J. Usefulness of cardiac troponin T and echocardiography in the diagnosis of hypoxic myocardial injury of full-term neonates. *Biol Neonate.* 2005;88(1):19-23.
59. Joseph S, Kumar S, Ahamed MZ, Lakshmi S. Cardiac Troponin-T as a Marker of Myocardial Dysfunction in Term Neonates with Perinatal Asphyxia. *Indian J Pediatr.* 2018;85(10):877-84.
60. Costa S, Zecca E, De Rosa G, De Luca D, Barbato G, Pardeo M, Romagnoli C. Is serum troponin T a useful marker of myocardial damage in newborn infants with perinatal asphyxia? *Acta Paediatr.* 2007;96(2):181-4.
61. Szymankiewicz M, Matuszczak-Wleklak M, Vidyasagar D, Gadzinowski J. Retrospective diagnosis of hypoxic myocardial injury in premature newborns. *J Perinat Med.* 2006;34(3):220-5.
62. Asrani P, Aly AM, Jiwani AK, Niebuhr BR, Christenson RH, Jain SK. High-sensitivity troponin T in preterm infants with a hemodynamically significant patent ductus arteriosus. *J Perinatol.* 2018;38(11):1483-9.

Apêndice

Termo de consentimento livre e esclarecido

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO-HCFMUSP**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº: APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL:

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.):

DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº: APTO:

BAIRRO:..... CIDADE:

CEP..... TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **Relação entre troponina do cordão umbilical e medidas ecocardiográficas de débito cardíaco sistêmico em recém-nascidos pré-termo**

PESQUISADOR: Vera Lúcia Jornada Krebs

CARGO/FUNÇÃO: **MÉDICA NEONATOLOGISTA** INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL
Nº: 29892

UNIDADE DO HCFMUSP: **DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA – Berçário Anexo à Maternidade**

AValiação DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO x RISCO MÉDIO ☐ RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

DURAÇÃO DA PESQUISA: 24 **MESES**

Prezado responsável,

Convidamos o Sr(a) a participar de um estudo que estamos fazendo para avaliar o funcionamento do coração de bebês que nasceram prematuros.

-
1. O objetivo deste estudo é avaliar a função cardíaca de recém-nascidos menores de 1500g ou com menos de 32 semanas ao nascimento, durante o primeiro dia de internação na UTI.
 2. A coleta de dados será feita a partir do resultado do exame de sangue do cordão umbilical e do ecocardiografia. Serão anotadas também informações do prontuário do paciente.
 3. Não será colhido sangue do seu filho(a) para esta pesquisa, pois utilizaremos sangue do cordão umbilical. O ecocardiografia já faz parte da rotina de atendimento dos prematuros de muito baixo peso.
 4. O benefício direto para o seu filho(a) é o acompanhamento da função cardíaca logo depois do nascimento. Esta avaliação poderá ajudar a manter boas a pressão arterial e a função cardíaca dele(a), pois os prematuros têm maior risco de problemas cardíacos nos primeiros dias de vida.

5. Os riscos da pesquisa são mínimos; pode haver diminuição da temperatura corporal durante a realização do ecocardiografia, que é feito com a porta da incubadora aberta. Porém se isto acontecer, tomaremos medidas imediatas para voltar à temperatura inicial.
6. Se houver algum problema relacionado ao seu filho(a) durante a pesquisa, ele será atendido pelos pesquisadores no Instituto da Criança. Se for o caso, o paciente terá direito a indenizações conforme a lei brasileira.
7. Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador desta pesquisa é a Dra. **Vera Lúcia Jornada Krebs** e o pesquisador executante é a Dra. **Daniela Matos Fiorenzano**, que podem ser encontradas no endereço: Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 – 10º andar – Centro Neonatal do ICr- HCFMUSP. Telefone(s): 2661-6395/ 2661-6081.
8. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre e contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 – e-mail: TCLE.cappesq.adm@hc.fm.usp.br. É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.
9. Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.
10. Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.
11. Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador executante _____

Rubrica do pesquisador responsável _____

Acredito ter sido, suficientemente, informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim descrevendo o estudo “Relação entre troponina do cordão umbilical e medidas ecocardiográficas de débito cardíaco sistêmico em recém-nascidos pré-termo”. Eu discuti com a **Dra Vera Lúcia Jornada Krebs** e/ou a Dra. **Daniela Matos Fiorenzano**, sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no atendimento neste Serviço.

Assinatura do representante legal

Data: / /

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável_____

Rubrica do pesquisador _____