INGRID KANDLER

**Morbidade e mortalidade de recém-nascido pré-termo
de mães portadoras de corioamnionite histológica**

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 5890, de 20 de dezembro de 2010.

A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

São Paulo

2017

INGRID KANDLER

**Morbidade e mortalidade de recém-nascido pré-termo
de mães portadoras de corioamnionite histológica**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de: Pediatria

Orientador: Profa. Dra. Edna Maria de Albuquerque Diniz

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 5890, de 20 de dezembro de 2010.

A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

São Paulo

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada

Kandler, Ingrid

Morbidade e mortalidade de recém-nascido pré-termo de mães portadoras de corioamnionite histológica / Ingrid Kandler. -- São Paulo, 2017.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Pediatria.

Orientadora: Edna Maria de Albuquerque Diniz.

Descritores: 1.Sepse neonatal 2.Recém-nascido prematuro 3.Corioamnionite

USP/FM/DBD-256/17

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Penha e Werther, por me incentivarem a não desistir dos meus sonhos, a meu esposo, Fábio, pela confiança, ajuda e compreensão nos momentos de ausência e aos meus filhos, Liz e Lars, pelo carinho e incentivo nos momentos mais difíceis.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por sempre ter guiado os meus passos e ter me sustentado até aqui em todas as circunstâncias com a sua força divinal.

A minha orientadora Dra. Edna Maria de Albuquerque Diniz pelas suas contribuições, transmitindo-me seus conhecimentos e vivências.

Ao Dr. Paulo Roberto Merçon de Vargas por ter colaborado voluntariamente com os dados dos exames das placentas das parturientes que participaram da pesquisa.

A Renata de Souza da Silva, minha aluna e colaboradora incansável na coleta dos dados.

A equipe da Unidade de Processamento da Informação Assistencial, setor de arquivo de prontuários, pela dedicação e apoio na busca dos prontuários médicos.

A Rosângela e Mariza Kazue pela ajuda constante durante a elaboração de toda a dissertação.

As minhas amigas Paula Nunes de Paula e Giovana Fanti Ferrari, que sempre me incentivaram nos momentos difíceis e nunca me deixaram desistir deste ideal.

*“A persistência é o menor
caminho do êxito”.*

(Charles Chaplin)

Esta dissertação 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*

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e Siglas

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 JUSTIFICATIVA.....	9
3. HIPÓTESE.....	11
4 OBJETIVOS.....	13
4.1 Geral.....	14
4.2 Específico.....	14
5 CASUÍSTICA.....	15
5.1 Critérios de Inclusão.....	16
5.2 Critérios de Exclusão.....	16
5.3 Desenho do Estudo.....	17
6 METODOLOGIA.....	18
6.1 Metodologia Estatística	26
6.2 Caracterização da Amostra (Tabela 1 e Tabela 2).....	27
6.3 Cruzamentos entre Duas Variáveis Categóricas.....	28
6.4 Comparação das Variáveis Métricas com CAM.....	30
7 RESULTADOS.....	33
8 DISCUSSÃO.....	36
9 CONCLUSÃO.....	40
10 ANEXOS.....	43
11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	50

LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIG=	Adequado para a idade gestacional
CAM=	Corioamnionite
CPAP=	Pressão positiva contínua da via aérea
DBP=	Displasia broncopulmonar
EECP=	Exame extemporâneo dos anexos fetais
EN=	Estatura de nascimento
FC=	Frequência cardíaca
FIRS=	Resposta inflamatória sistêmica
FR=	Frequência respiratória
GIG=	Grande para a idade gestacional
HIV=	Vírus da imunodeficiência humana
HUCAM/UFES=	Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes
IG=	Idade gestacional
IMAT=	Leucócitos imaturos
LEUCO=	Número total de leucócitos
PAM=	Pressão arterial média
PCR=	Proteína C reativa
PIG=	Pequeno para a idade gestacional
PLAQ=	Plaquetas
PN=	Peso de nascimento
PROM=	Ruptura prematura das membranas fetais
RN=	Recém-nascido
RNPT=	Recém-nascido pré-termo
ROPREMA=	Ruptura prolongada de membranas amnióticas
SAME/HUCAM=	Arquivo de prontuários HUCAM
SAME=	Serviço de Arquivo Médico
SAP/HUCAM=	Serviço de Anatomia Patológica do HUCAM/UFES
SDR=	Síndrome do desconforto respiratório
SEG=	Leucócitos segmentados

TAX=	Temperatura axilar
TORCH=	Toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes vírus
UTIN=	Unidade de terapia intensiva neonatal
VPM=	ventilação pulmonar mecânica

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Método de coleta de espécime para exame extemporâneo do âmnio e do cório placentário, segundo o proposto por Blanc (1953)	3
-----------------	---	---

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Dados demográficos e caracterização clínica de 274 RNPT de mães com e sem CAM nas primeiras 72 h de vida.....	27
Tabela 2	Dados demográficos e evoluções clínica e laboratorial de 274 RNPT nascidos no período de 01/01 a 31/12/2012.....	28
Tabela 3	Aspectos demográficos e evolutivos de 274 RNPT de mães com e sem Corioamnionite.....	29
Tabela 4	Teste de normalidade (p-valores).....	31
Tabela 5	Aspectos clínicos e laboratoriais de 274 RNPT de mães com e sem Corioamnionite.....	32

Resumo

Kandler I. Síndrome de Morbidade e mortalidade de recém-nascido pré-termo de mães portadoras de corioamnionite histológica [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2017.

Introdução: A infecção amniótica e a corioamnionite (CAM) são determinantes de infecções materna e do recém-nascido, parturição e nascimento prematuro, morbidade e mortalidade pós-natal. Embora métodos clínicos, histopatológicos, microbiológicos, bioquímicos e moleculares possam diagnosticar CAM, muitos serviços hospitalares não examinam as placentas das parturientes, permanecendo muitos casos sem diagnóstico. O presente estudo utiliza o exame extemporâneo do cório placentário (EECP) proposto por Blanc em 1959 para o diagnóstico de CAM em mães que tiveram Recém-Nascido Pré- Termo (RNPT) e avaliou a morbidade e mortalidade nesse grupo de pacientes. **Objetivo:** Verificar a relação entre a CAM histológica e o prognóstico do RNPT nascidos no ano de 2012 no Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM) em Vitória – ES. **Justificativa:** A maioria dos óbitos do período neonatal continua sendo por sepse, e esta também leva muitas sequelas no RNPT, assim exames que possam auxiliar no diagnóstico precoce da sepse neonatal ajudarão na instituição rápida do tratamento e consequentemente redução das sequelas, da mortalidade neonatal e redução dos índices de mortalidade neonatal e mortalidade infantil. **Hipótese:** RNPT filhos de mães com CAM terão mais complicações pós-parto, tais como: sepse neonatal, insuficiência respiratória, asfixia perinatal e óbito do que aqueles cujas mães não tiveram CAM. **Metodologia:** Estudo transversal, onde todas as placentas examinadas e laudadas no ano de 2012, no laboratório de Patologia do HUCAM em Vitória, ES, foram analisadas em conjunto com a evolução dos RNPT. Os casos foram categorizados por idade gestacional, desfecho perinatal e presença ou ausência de CAM. **Resultados:** No presente estudo foram selecionados 274 RNPT, desses 61 (22,2%) as placentas foram positivas para CAM e 213 (77,8%) as placentas foram negativas CAM. Quanto ao sexo (51,5%) eram masculinos (48,5%) eram femininos e não houve diferença estatisticamente significativa. Quanto ao Apgar 5', 14 (5,1%) tiveram Apgar menor ou igual a 5 e 260 (94,9%) tiveram Apgar maior do que 5. Quanto ao peso, nos RNPT selecionados 82 (29,9%) foram classificados como PIG, 184 (67,2%) foram classificados como AIG e 8 (2,9%) foram classificados como GIG. Quanto a necessidade de oxigenioterapia 154 (56,2%) necessitaram de suporte ventilatório e oxigênio nas primeiras 72 horas de vida e 116 (42,4%) ficaram em ar ambiente, sem necessidade de oxigênio nas primeiras 72 hs de vida. Quanto a sepse neonatal 140 (51%) tiveram hemograma classificado pelo Escore de Rodwell menor ou igual a 3, ou seja, sem risco para sepse neonatal precoce e 16 (5,9%) tiveram Escore Rodwell maior ou igual a 3, com risco para sepse neonatal precoce. Quanto o desfecho do RNPT, 169 (61,7%) dos casos receberam alta, 78 (28,5%) foram transferidos para outras Unidade de Terapia intensiva Neonatal (UTIN) devido superlotação do HUCAM e 27 (9,9%) dos casos foram a óbito. Teste t para médias e Teste de Mann-Whitney, foi encontrada diferença estatisticamente significativa nas variáveis: Idade gestacional, Peso ao nascer, Estatura ao nascimento (EM), Pressão Arterial Média (PAM), número total de leucócitos (LEUCO) e proteína C reativa (PCR), já as variáveis frequência cardíaca (FC), temperatura axilar (TAX), leucócitos imaturos (IMAT), leucócitos segmentados (SEG) e plaquetas (PLAQ) não houve diferença estatística significativa entre os grupos com CAM e sem CAM. **Discussão:** O estudo demonstrou que os RNPT

nascidos de mães com CAM são mais graves, pois tem mais chances de nascerem asfixiados, ter insuficiência respiratória grave com necessidade de VPM, sepse neonatal precoce e vão mais a óbito do que os RNPT de mães sem CAM. **Conclusão:** Se a gestante apresentar sinais clínicos de infecção no trabalho de parto, deve-se ficar atento ao suporte que será dado ao RNPT, pois ele tem mais chances de apresentar complicações ao nascimento tais como, asfixia e insuficiência respiratória. Assim o EECp deve ser feito o mais rápido possível e o resultado entregue a equipe de Neonatologia do serviço para que a terapêutica antimicrobiana seja instituída precocemente e não precise aguardar alterações no hemograma e PCR e/ou na clínica do paciente para ter o início do tratamento da infecção.

Palavras-chave: Sepses neonatal precoce; Recém-nascido Pré-termo; Corioamnionite.

Kandler I. [dissertation]. Morbidity and Mortality of Preterm Newborns of mothers with histological Chorioamnionitis. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Abstract

Introduction: Amniotic infection and chorioamnionitis (CAM) are determinants of maternal and newborn infections, parturition and preterm birth, postnatal morbidity and mortality. Although clinical, histopathological, microbiological, biochemical and molecular methods can diagnose CAM, many hospital services do not examine the placenta of the parturients, many cases remain undiagnosed. The present study utilizes extemporaneous placental laryngoscopy (ECC) proposed by Blanc in 1959 for the diagnosis of CAM in mothers who had Preterm Newborn (PTNB) and evaluated morbidity and mortality in this group of patients. **Objective:** To verify the relationship between the histological CAM and the prognosis of the PTNB born in 2012 at the Cassiano Antônio de Moraes University Hospital (HUCAM) in Vitória - ES. **Rationale:** Most neonatal deaths continue to be sepsis, and this also leads to many sequels in PTNB, so tests that may help in the early diagnosis of neonatal sepsis will aid in the rapid institution of treatment and consequently reduction of sequelae, neonatal mortality, and Reduction of neonatal mortality rates and infant mortality. **Hypothesis:** Children born to mothers with CAM will have more postpartum complications such as: neonatal sepsis, respiratory failure, perinatal asphyxia and death than those whose mothers did not have CAM. **Methodology:** Cross-sectional study, in which all the placentas examined and lauded in 2012, in the HUCAM pathology laboratory in Vitória, ES, were analyzed together with the evolution of the PTNBs. The cases were categorized by gestational age, perinatal outcome and presence or absence of CAM. **Results:** In the present study, 274 PTNBs were selected, of which 61 (22.2%) placentas were positive for CAM and 213 (77.8%) placentas were CAM negative. As for the gender (51.5%) were male (48.5%) were female and there was no statistically significant difference. As for Apgar 5', 14 (5.1%) had Apgar less than or equal to 5 and 260 (94.9%) had Apgar greater than 5. Regarding weight, 82 (29.9%) were classified as PIG, 184 (67.2%) were classified as AIG, and 8 (2.9%) were (56.2%) required ventilatory support and oxygen in the first 72 hours of life, and 116 (42.4%) remained in ambient air, with no need for oxygen in the first 72 hours of life. As for neonatal sepsis, 140 (51%) had a hemogram classified by Rodwell score less than or equal to 3, that is, without risk for early neonatal sepsis, and 16 (5.9%) had Rodwell score greater than or equal to 3, with risk For early neonatal sepsis. Regarding the outcome of the PTNB, 169 (61.7%) of the cases were discharged, 78 (28.5%) were transferred to other NICUs due to overcrowding of HUCAM and 27 (9.9%) of the cases died. For mean and Mann-Whitney tests, a statistically significant difference was found in the following variables: gestational age, birth weight, height at birth, mean arterial pressure (MAP), total leukocyte count (LEUCO) and C-reactive protein PCR), the variables heart rate (HR), axillary temperature (TAX), immature leukocytes (IMAT), segmented leukocytes (SEG) and platelets (PLAQ) were not statistically significant between CAM and CAM groups. **Discussion:** The study showed that the infants born to mothers with CAM are more severe, as they are more likely to be asphyxiated, have severe respiratory insufficiency with need for MVP, early neonatal sepsis and more than death of the infants of mothers without CAM. **Conclusion:** If the pregnant woman presents clinical signs of infection in labor, one should be aware of the support that will be given to the PTNB, since it is more likely to present

complications at birth, such as asphyxia and respiratory failure. Thus the EECP must be done as soon as possible and the result delivered to the Neonatology team of the service so that the antimicrobial therapy is instituted early and does not have to wait for changes in the blood count and PCR and / or in the patient's clinic to have the beginning of the treatment Infection.

Keywords: Early neonatal sepsis; Preterm newborn; Chorioamnionitis.

1. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento fetal ocorre em ambiente estéril e ao nascimento ocorre o primeiro contato com os microrganismos^{9,10}.

O líquido amniótico é estéril e a identificação de microrganismos, seus produtos ou mediadores da inflamação indicam infecção e são sempre anormais¹².

A presença de bactérias da ordem *Fusobacterium* ou da família *Mycoplasma* no mecônio aumenta significativamente a chance do recém-nascido (RN) pré-termo (RNPT) desenvolver sepse neonatal precoce e/ou evoluir a óbito⁴⁶.

A sepse neonatal precoce pode representar o último estágio da infecção intrauterina que foi transmitida da mãe para o feto⁵⁰.

Em gestações a termo, antes do início do trabalho de parto e sem rotura das membranas, em menos de 1% contém bactérias. Esta proporção aumenta muito nas gestações de pré-termo, em trabalho de parto, com membranas amnióticas rotas e prolongado trabalho de parto^{9,12}. Favorece ainda mais o desenvolvimento da sepse neonatal precoce do que naqueles não expostos aos fatores de risco.

A associação da colonização do canal de parto por *Estreptococos* do Grupo B e corioamnionite³⁸.

Membranas amnióticas cronicamente infectadas estão em contato próximo com o feto e podem causar infecção fetal como consequência dessa proximidade⁵⁵.

Evidências recentes sugerem que a infecção amniótica é um importante determinante da parturição e de nascimentos pré-ter da sepse neonatal precoce e até óbito^{1,2}.

A CAM não só provoca partos prematuros mas, também está associada a complicações fetais com aumento da morbimortalidade. A incidência de CAM clínica é inversamente proporcional a idade gestacional (IG)^{34,70}.

Os achados clínicos e marcadores infecciosos na mãe ou no recém-nascido não preveem o diagnóstico de corioamnionite histológica³³.

O Exame Extemporâneo dos Anexos Fetais descrito por BLANC desde 1953, é um método para diagnóstico de CAM imediatamente após o parto, com o objetivo de gerenciar a evolução de possível infecção puerperal e neonatal.

Trata-se do exame microscópico de espécimes do âmnio e/ou do cório para diagnósticos bacteriológico e citopatológico de infecção e de CAM (Figura 1).

Figura 1 - Método de coleta de espécime para exame extemporâneo do âmnio e do cório placentário, segundo o proposto por Blanc (1953)

Fonte: Blanc WA: Pathology of the placenta, membranes, and umbilical cord in bacterial, fungal, and viral infections in man. In Naeye R, Kissane J, Kaufman N: Perinatal Diseases. Baltimore, Williams & Wilkins, 1981, p 71.

O objetivo deste exame é determinar a existência de bactérias e leucócitos na superfície do epitélio amniótico e nas camadas esponjosa (antigo celoma extra-embriônico), reticular ou celular do córion. Normalmente o córion não contém leucócitos. No entanto, a presença destes constitui corioamnionite. A existência de bactérias confirma a contaminação por microorganismos durante a passagem pelo canal do parto nos partos vaginais e constitui um marcador de infecção amniótica.

A maior vantagem do exame extemporâneo dos anexos fetais está em fornecer resultado rápido, em minutos, das formas de maior risco de incidência de CAM. Visa, portanto o diagnóstico de corioamnionite e possíveis implicações neonatais, sempre correlacionando com a clínica do paciente¹⁶.

O exame pode revelar também pigmentação meconial dos macrófagos amnióticos e coriais, marcador de estresse fetal, cujo valor diagnóstico depende do contexto do caso.

Quanto ao tempo de execução do exame de anatomopatologia da placenta, este pode ser:

a) **Urgente e extemporâneo:** O procedimento é realizado após o parto, com ou sem urgência. A urgência tem como finalidade o diagnóstico precoce de CAM e associá-la a clínica do recém-nascido para orientar a conduta médica à semelhança do que ocorre no exame peri-operatório (exame de congelação).

b) **Sem urgência,** é realizado a qualquer momento, quando se deseja o mesmo diagnóstico, mas sem a pretensão de emprego para definir conduta imediata.

A designação extemporânea, tomada de Kerisit et al.1981 constitui apenas o reconhecimento que pode ser realizado em qualquer momento distinto daquele da histopatologia convencional, prestando-se, inclusive, para diagnosticar CAM em caráter de urgência, imediatamente após a solicitação.

Quanto a manifestação clínica de corioamnionite, a febre é um dos quesitos para o diagnóstico.

A taxa de febre em mulheres em trabalho de parto ocorre em aproximadamente 1 para 15 gestantes. O risco de sepse neonatal nos recém-nascidos de mães com febre durante o trabalho de parto ou o diagnóstico de CAM é baixo, cerca de 0,24%, uma taxa menor do que 1 em 400 gestantes em trabalho de parto⁶³.

Sung JH et al em 2016 e Avila C et al em 2015 mostraram que a gestante com febre durante o trabalho de parto pode estar a infecção. Este sinal clínico na parturiente pode aumentar a sensibilidade para identificar sepse neonatal precoce em RNPT^{69,70}.

Wortham JM, et al., em 2016, em estudo multicêntrico encontraram 60% dos recém-nascidos com sepse neonatal precoce devido a causas maternas, principalmente CAM. Destes RN, cujas mães comprovaram CAM, 13% apresentaram-se assintomáticos e exames laboratoriais positivos para sepse neonatal precoce⁴⁸.

A infecção amniótica pode causar morbidade materna, morbimortalidade perinatal e morbidade neonatal, não sendo raro a associação de infecção em RNPT com displasia broncopulmonar (DBP) e alteração encefálica com comprometimento no neurodesenvolvimento^{3,36}.

O uso de corticoide pela gestante com CAM tem efeito protetivo para DBP e síndrome do desconforto respiratório (SDR)^{49,50}

CAM está associada com um aumento significativo do risco de hospitalização em RNPT por acometimento:

- a) Trato respiratório baixo, levando a quadro de broncodisplasia pulmonar⁶⁴.
- b) Sistema Nervoso Central, levando a hemorragia intraventricular e leucomalácia periventricular com comprometimento no desenvolvimento neuropsicomotor dos RNPT⁵⁵.

Jenster M, et al em 2014 sugeriu que a sepse neonatal potencializa o dano cerebral em recém-nascidos de termo com encefalopatia, enquanto a CAM, nestes casos, não está associada com o aumento da lesão cerebral⁶⁵.

Rodrigo JGM, et al, em 2014 mostraram que CAM clínica confere um aumento no risco de sepse neonatal precoce e leucomalácia periventricular nos RNPT de muito baixo peso⁶⁶.

Apesar de RN de mães com diagnóstico de CAM terem em um risco aumentado de morte e alteração do desenvolvimento neurológico não houve associação a efeitos adversos a longo prazo. E os resultados de alguns trabalhos sugerem proteção fetal contra a infecção e inflamação materna se a mãe responder ao tratamento⁴⁰.

Quando a idade gestacional foi pareada com infecção amniótica, a CAM foi associada a depressão neonatal (asfixia) e sepse precoce, mas não com outras complicações relacionadas com a prematuridade⁴¹.

Muitos estudos em modelo animal têm ajudado a entender associação entre a resposta inflamatória fetal sistêmica e a lesão cerebral fetal^{50,51,52}.

Na maioria das pacientes com CAM não apresenta, sinais e sintomas clínicos, o que dificulta o diagnóstico, tornando-se subdiagnósticas. É o exame histopatológico da placenta que vai determinar a presença da CAM^{4,5}.

Estudos relatam que de 25 a 50% das rupturas prematuras das membranas fetais e associação com nascimento de RNPT decorrem de infecção amniótica.

A invasão microbiana na cavidade amniótica e CAM histológica aguda afetam a intensidade da resposta inflamatória intra-amniótica favorecendo a ruptura das membranas e trabalho de parto prematuro³⁰

A morbidade neonatal aumenta quando associada à CAM clínica e idade gestacional menor. Observa-se aumento do risco a sepse neonatal precoce, enterocolite necrosante. No entanto, o risco é menor para a persistência de ducto arterioso e sepse neonatal tardia. Quanto a mortalidade não houve diferenças estatisticamente significante⁶⁸.

A CAM pode induzir a Síndrome da Resposta Inflamatória Fetal, mas 40–80% destes RNPT tem potencial risco de lesão cerebral^{3,44}.

No trabalho de parto há vários fatores favorecem a infecção. No RN a termo, com membranas íntegras, há infecção em até 19%, proporção que aumenta para 34% se há PROM^{13,14,15}. Evidências experimentais e clínicas

indicam que as contrações uterinas (e o coito) exercendo um efeito de sucção que proporciona ascensão do conteúdo e invasão microbiana do líquido amniótico¹⁴.

Infectado o líquido amniótico, a gestante responde prontamente com inflamação da decídua e das membranas fetais. Já o feto é capaz de deflagrar uma resposta inflamatória sistêmica (FIRS) apenas no segundo trimestre da gestação estimando-se que somente cerca de 10% das infecções amnióticas se acompanham de FIRS⁹.

A FIRS é caracterizada pela ativação do sistema imune fetal inato, secundária a inflamação/ infecção intrauterina⁵⁸. Reduz a resposta ao surfactante exógeno em recém-nascidos com síndrome do desconforto respiratório (SDR), levando a uma maior necessidade de ventilação mecânica. Além disso, a CAM aumenta o risco de aparecimento de sepse neonatal precoce.

Ambos, ventilação mecânica e sepse são os principais fatores de risco pós-natal para a displasia broncopulmonar (DBP)^{32,37}.

Outros estudos, porém mostram que a CAM diminui SDR. A menor incidência de SDR se deve a FIRS que provoca uma aceleração no desenvolvimento pulmonar e estimulando a produção do surfactante endógeno. No entanto, o risco da DBP aumenta com a FIRS, pois a inflamação altera o desenvolvimento normal da estrutura e arquitetura pulmonar deste RNPT levando a DBP⁵⁵.

Na verdade, muitas infecções amnióticas detectadas pelas modernas técnicas moleculares não se acompanham de CAM, indicando que há uma janela de tempo em que ainda não se detecta o exsudato inflamatório, estes casos são denominados de infecção precoce.

O maior fator de risco para CAM é a ruptura prolongada de membranas amnióticas (ROPREMA). O tratamento da gestante com ROPREMA deve considerar o tempo e a idade gestacional, mas é recomendado o início do tratamento com antimicrobiano profilático para ter uma proteção materno-fetal⁵³.

Mas o uso rotineiro de antimicrobiano profilático em mulheres com ruptura espontânea de membranas fetais com mais de 36 semanas de idade

gestacional, não reduz o risco de infecção materna e neonatal e morbidades^{31,35}.

Popowski T, et al em 2011, em estudo prospectivo envolvendo dois centros mostraram que a concentração de proteína C reativa (PCR) no momento da admissão da gestante com ruptura prematura de membranas, é o marcador infeccioso mais preciso para a previsão de infecção neonatal precoce no uso rotineiro com uma sensibilidade maior de 90%³⁹.

A tendência recente, seguindo proposta de Redline, 2003¹⁶, é classificar a CAM pela origem da resposta inflamatória e depois, de acordo com a tradicional descrição morfológica de estágio e grau proposto por Blanc em 1959¹⁷.

A cultura pode falhar em diagnosticar infecção amniótica em até 42% das CAM nos casos de ruptura prematura de membranas¹⁹. E mesmo nestes casos, os RN podem evoluir com quadro de sepse neonatal precoce e até óbito indicando que a inflamação, e não a infecção é o fator determinante. Uma explicação para este paradoxo é que a CAM pode resultar tanto de bactérias intactas, como de seus produtos liberados após a morte da bactéria por antimicrobianos¹².

O tema do presente estudo é avaliar a morbimortalidade do RNPT de mães com diagnóstico de CAM. Esse diagnóstico pode ser feito pela clínica materna no momento do parto e/ou laboratorialmente, pelos exames colhidos da gestante pouco antes do parto, mas é o exame morfológico da placenta com infecção amniótica que constitui o padrão-ouro para diagnóstico de CAM⁷.

2. JUSTIFICATIVA

A prevalência de CAM é elevada, principalmente em RNPT. No entanto, os sinais e sintomas clínicos de CAM são poucos, apresentando-se por vezes, como assintomáticos. Como consequência, a CAM é subdiagnosticada.

Por outro lado, a presença de CAM pode trazer morbimortalidade aos recém-nascidos, sobretudo os pré-termos.

No Serviço de Patologia do HUCAM o exame extemporâneo dos anexos fetais (EECP), feito de rotina no serviço, tem demonstrado elevada incidência de CAM. Os laudos dos exames realizados em 2012 foram selecionados e analisados juntamente com os dados dos prontuários dos pacientes elegíveis para o estudo.

O diagnóstico histopatológico de CAM passa a ser uma ferramenta importante para orientar intervenções de acordo com o enfoque de risco.

Na medida em que há rapidez no diagnóstico e se associe com a evolução clínica do paciente existe a possibilidade de instituir tratamento ao RN de forma mais precoce.

Este estudo se justifica:

1) Em relação a CAM:

- Por ser de diagnóstico clínico difícil, por vezes subdiagnosticada;
- E a facilidade do exame histológico dos anexos fetais realizados de forma rotineira no serviço

2) Em relação aos RN:

- Pela possível correlação entre CAM e prematuridade;
- Favorecendo morbimortalidade neonatal

3. HIPÓTESE

A nossa hipótese é que RNPT de mães com corioamnionite histológica terão maior incidência de morbidade tais como, sepse neonatal precoce, asfixia perinatal, insuficiência respiratória com necessidade de suporte respiratório e maior incidência de mortalidade quando comparados aos RNPT de mães sem corioamnionite.

4. OBJETIVOS

4.1. Geral

- Avaliar a possível associação entre a CAM histológica e a morbidade e mortalidade nos 274 RNPT selecionados no período de um ano.

4.2. Específico

- Avaliar 274 RNPT selecionados de mães com CAM histológica, no período de 1 ano, nas primeiras 72 horas de vida quanto a morbimortalidade:
 - Sepses neonatal precoce;
 - Asfixia perinatal;
 - Insuficiência respiratória com necessidade de suporte respiratório;
 - Mortalidade.

5. CASUÍSTICA

No ano de 2012 nasceram 1187 RN no HUCAM/UFES, desses 357 foram pré-termo e para o estudo foram selecionados 274 RNPT após os critérios de inclusão e exclusão.

5.1. Critérios de Inclusão

Foram selecionados todos os resultados/laudos dos exames das placentas das puéperas que tiveram recém-nascidos na Maternidade do HUCAM/UFES no ano 2012 e todos os prontuários dos RNPT nascidos no ano de 2012 na mesma maternidade.

5.2. Critérios de Exclusão

Foram excluídos pacientes com infecções congênitas do tipo toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes vírus (TORSCH), com Malformações congênitas e sindrômicos (cardiopatias, defeitos anatômicos de tubo neural e abdominal e pacientes com síndromes genéticas), os pacientes sem prontuário e os casos que os exames das placentas não foram encontrados.

5.3. Desenho do Estudo

Período: 2012 Nascimentos : 1187 RN - 830 RNT

6. METODOLOGIA

Estudo foi do tipo Corte Transversal onde todas as placentas de todas as puérperas, internadas na Maternidade do HUCAM/UFES, no período de um ano que já foram analisadas e laudadas foram selecionadas.

O EECF é feito desde 2010 de rotina no Serviço de Patologia do HUCAM/UFES. Identificamos as que tiveram CAM histológica através do laudo do período.

Analizamos todos os prontuários de todos os RNPT que nasceram na Maternidade do HUCAM/UFES no mesmo período de um ano e identificamos aqueles com sepse neonatal precoce, asfixia perinatal, insuficiência respiratória com necessidade de suporte respiratório, com alterações clínicas e/ou laboratoriais nas primeiras 72 horas de vida, através do:

- Boletim de APGAR menor ou igual a 5 no quinto minuto de vida,
- Necessidade de suporte respiratório,
- Frequência cardíaca (FC);
- Frequência respiratória (FR);
- Temperatura axilar (TAX);
- Pressão arterial média (PAM);
- Parâmetros do hemograma tais como: leucocitose ou leucopenia, índice neutrofílico, plaquetopenia;
- PCR;
- Hemocultura.

Usamos também os parâmetros da normalidade de acordo com o peso de nascimento (PN), gênero e IG calculada preferencialmente pelo ultrassom obstétrico de primeiro trimestre e quando este for ausente pelo método de Capurro.

Para o peso de nascimento classificamos os RNPT em:

- AIG: Adequado para a Idade Gestacional;
- PIG: Pequeno para a Idade Gestacional;
- GIG: Grande para a Idade Gestacional.

Para a seleção dos parâmetros que foram analisados nos trabalhos utilizamos as seguintes definições:

- **CAM Clínica:** A CAM ou infecção intra-amniótica aguda é caracterizada clinicamente por febre materna, taquicardia materna ou fetal, leucocitose materna e odor fétido do líquido amniótico¹¹.
- **CAM Histológica:** Vencidas as barreiras anatômicas e os demais mecanismos de defesa, microrganismos podem infectar os anexos fetais e o feto por via hematogênica ou transplacentária. A CAM é a expressão morfológica da infecção do líquido amniótico nas membranas que delimitam a cavidade amniótica. Assim as membranas amnióticas são examinadas e submetidas ao processamento histológico e o diagnóstico é dado pelo grau de inflamação das membranas, pois metade das pacientes que apresentaram histologia para CAM aguda não possui sintomas e nem sinais objetivos de infecção⁶.

Nesse contexto, as lesões placentárias podem revelar uma associação significativa com a história de gravidez seguida por parto prematuro^{6,8}. Esses RNPT podem apresentar diversas complicações, dentre elas:

- **Sepse Neonatal:** A incidência da seps neonatal varia de acordo com o tipo (precoce ou tardia)^{26,27,28} e com o conceito adotado (presumida ou comprovada).
- **Sepse Neonatal Precoce:** É considerado precoce quando os sintomas clínicos e laboratoriais se manifestam nas primeiras 72 horas de vida, geralmente está associada a complicações obstétricas e os germes responsáveis são aqueles do canal do parto.
- **Sepse Neonatal Tardia:** É a manifestação dos sintomas após 72 horas de vida, quase sempre causada por germes intra-hospitalares, através de contaminação por equipamentos ou pela própria equipe de saúde.

- **Sepse Clínica:** Infecção é presumida na presença de dois dos quatro seguintes critérios²⁵ e na vigência de hemocultura negativa:
 - Febre ou hipotermia
 - Taquicardia
 - Taquipneia
 - Leucocitose, leucopenia ou maior que 10% de neutrófilos imaturos
- **Sepse Clínica comprovada:** Infecção é presumida na presença de dois dos quatro critérios supracitados e na vigência de hemocultura positiva para um determinado germe patogênico.
- **Asfixia Perinatal:** Asfixia vem do grego e significa “sem pulso”, entretanto não existe unanimidade sobre o significado exato da asfixia perinatal. De um modo geral a asfixia pode ser definida como uma síndrome clínico-neurológica caracterizada por hipoxemia, hipercapnia e acidose decorrente da hipóxia e isquemia no período do Peri-parto²⁰. O boletim de APGAR menor ou igual a 5 no quinto minuto de vida tem relação direta com a asfixia. Já a encefalopatia neonatal decorrente da asfixia perinatal é uma síndrome clínico-neurológica que se manifesta nas primeiras 72 horas de vida em RN a termo ou próximo ao termo com dificuldade de iniciar e manter a respiração, depressão do tônus e reflexos, alteração do nível de consciência e convulsões²⁹. Neste estudo, o critério de asfixia adotado foi determinado pelas manifestações clínicas neurológicas associadas ao Apgar.
- **Insuficiência Respiratória e necessidade de suporte respiratório:** É caracterizada por dispneia, taquipneia, hiperpneia, bradipneia, apneia, tiragem inter e subcostal, retração esternal, batimento de asa nasal, gemência, cianose central e palidez^{21,22,23,24}.

Exame Extemporâneo dos Anexos fetais (EECP): No HUCAM/UFES, desde 2010, tem sido empregado o método proposto por BLANC (1959) para o diagnóstico de CAM histológica,

imediatamente após o parto, quando solicitado pelo obstetra e/ou pelo pediatra da unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN), se há suspeita de infecção amniótica. Trata-se de método que permite o diagnóstico rápido (cerca de 10 a 15 minutos), a tempo de ajudar o manejo obstétrico da puérpera e neonatal do recém-nato. Espécime do cório placentário é colhido por raspagem do cório, após levantamento do âmnio, que é distendido em lâmina como esfregaço. Desde 2010, o esfregaço foi substituído pela laminação com acrilato, que resulta em “corte histológico”, também corado pela hematoxilina e eosina.

Infelizmente, devido a limitações de recursos humanos e materiais, nem todas as placentas têm sido examinadas por histopatologia convencional, no HUCAM/UFES.

No presente estudo, empregou-se o diagnóstico histológico de CAM disponível, por laminação, por histopatologia convencional ou por ambos os métodos.

O critério empregado para o diagnóstico microscópico de CAM foi a presença de algum leucócito polimorfonuclear na decídua, cório ou âmnio das membranas extra-placentárias ou no teto da placenta (camada de Langehans), cório ou âmnio placentários. Foi considerado positivo se havia leucócitos em quaisquer destes sítios, examinados por qualquer método.

Na análise dos dados, considerando que qualquer CAM, independente de estágio e grau, constitui marcador de infecção amniótica, optou-se por classificar cada caso como CAM positiva ou CAM negativa.

Dentre os 357 casos de nascimentos vivos RNPT, no período de estudo, foram excluídos os RNPT com TORCH e ainda sífilis e vírus da imunodeficiência humana (HIV) $n= 24$, os casos com malformações congênitas maiores $n= 10$, os casos em que não foram localizados o prontuário no SAME (Serviço de Arquivo Médico)

n=30 e os casos em que não foram realizados o exame da placenta n=19.

O exame da placenta não foi realizado em todos os casos ou porque a placenta não foi realizada o anatomopatológico.

Período de estudo: O estudo foi realizado com a coleta dos dados dos prontuários dos RN e laudo das placentas das respectivas puérperas em 2012, com casos examinados/laudados entre 01 de janeiro de 2012 a 31 de dezembro de 2012.

Local do estudo: Este estudo foi realizado no Serviço de Anatomia Patológica do HUCAM/UFES (SAP/HUCAM) e no SAME/HUCAM.

Recursos: Os recursos humanos e materiais empregados neste estudo foram aqueles disponíveis para uso rotineiro no Laboratório de Análises Clínicas e Serviço de Patologia/HUCAM, uma vez que os procedimentos já foram feitos de rotina e não implicaram em aumento de material de consumo ou serviço. Recursos específicos para o estudo foram custeados pela mestranda. Nenhum financiamento externo foi buscado.

Variáveis do estudo: As variáveis estudadas foram informações clínicas extraídas dos prontuários, exames complementares diagnósticos que foram feitos no período do estudo (Laboratoriais e Patologia Clínica):

- RNPT: RN com idade gestacional inferior a 37 semanas, calculada preferencialmente pelo Ultrassom obstétrico de primeiro trimestre de gestação e na sua ausência, pelo método de Capurro;
- Dados antropométricos ao nascimento: verificado se peso e comprimento estão adequados ao nascimento com os dados extraídos do prontuário;

- CAM: será presente ou ausente, dados fornecidos pelo SAP/HUCAM com o laudo das placentas analisadas em 2012;
- Sepses neonatal precoce: se o RNPT apresentar leucocitose ou leucopenia, plaquetopenia e índice neutrofílico maior que 0,13 e PCR maior do que 10 nas primeiras 72 horas de vida e/ou hemocultura se positiva ou negativa, dados fornecidos pelo Laboratório de Microbiologia do HUCAM;
- Instabilidade hemodinâmica: se o RNPT apresentar taquicardia ou bradicardia, hipotensão arterial ou hipertensão arterial e hipertermia ou hipotermia;
- Asfixia perinatal: se o RNPT apresentar Boletim de APGAR menor ou igual a 5 no quinto minuto de vida;
- Insuficiência respiratória com necessidade de suporte respiratório: se o RNPT apresentar necessidade de suporte ventilatório nas primeiras 72 horas de vida e qual o modo de suporte ventilatório utilizado.

Implicações éticas: O presente estudo caracteriza-se por:

- 1)Empregar procedimentos da rotina de assistência médica prestada às gestantes e seus recém-nascidos;
- 2)Não incluir intervenção com risco adicional para as parturientes ou seus recém-nascidos;
- 3)Coleta de dados retrospectiva e limitada aos documentos institucionais.

Nos casos em que houve a confirmação de CAM histológica houve a informação ao médico obstetra e/ou neonatologista com registro no prontuário médico. Os laudos anexados aos prontuários serviram de base para este estudo.

A confidencialidade e a privacidade dos sujeitos foram asseguradas nos arquivos informatizados, identificando cada caso apenas por registro alfanumérico, sem citar nomes e/ou outros dados pessoais. Os documentos originais (prontuários e laudos patológicos) permaneceram sempre sob a guarda da instituição. Todos os dados foram registrados na planilha de dados do estudo identificado por números para garantir confidencialidade e a privacidade dos pacientes do estudo.

O estudo recebeu autorização para pesquisa no HUCAM/UFES (anexo 4) com a anuência dos setores onde foram coletados os dados, Patologia e Arquivo de Prontuários (anexos 2 e 3) e foi aprovado pela Plataforma Brasil (anexo 1).

Riscos do estudo: não há risco por ser um trabalho retrospectivo e não ter intervenção no paciente, apenas análise de dados extraídos do prontuário e laudos da placenta emitidos pelo SAP/HUCAM.

Benefício do estudo: após a análise das variáveis verificaremos se as placentas que tiveram CAM positiva os RNPT tiveram mais complicações, tais como sepse neonatal, asfixia, desconforto respiratório precoce, se essa relação positiva existir poderemos traçar um protocolo que incluirá o exame da placenta para análise e instituição precoce de tratamento com antibioticoterapia para esses pacientes.

6.1. Metodologia Estatística

Trata-se de um Estudo descritivo e analítico em amostra complexa (amostras de corte transversal), retrospectivo, de avaliação de processo (diagnóstico).

Assim o nosso “n” foi composto por todos RNPT nascidos no período de um ano e com análise de todas as placentas, respectiva a cada RNPT, no mesmo período.

No nosso trabalho foi feito uma amostragem de conveniência, onde foram coletados os dados de todos os indivíduos presentes em determinado tempo e local. Neste tipo de amostragem não temos como calcular poder do “n”, pois não tivemos a aleatoriedade de seleção dos indivíduos.

No ano de 2012 nasceram 1187 bebês no HUCAM/UFES, desses 357 foram pré-termo e para o estudo foram excluídos os RNPT com TORSCH (n= 24), os casos com malformações congênitas maiores (n= 10), os casos em que não foram localizados o prontuário no SAME (n= 30) e os casos em que não foram realizados o exame da placenta (n= 19), assim para a análise estatística foram selecionados 274 RNPT.

Casos com dados faltantes para determinada variável foram excluídos da análise desta variável específica, presumindo-se que esta falta foi aleatória e o número efetivo dos casos foi explicitado em cada resultado.

6.2. Caracterização da Amostra (Tabela 1 e Tabela 2)

Tabela 1 – Dados demográficos e caracterização clínica de 274 RNPT de mães com e sem CAM nas primeiras 72 h de vida

Variáveis	n	%
Gênero		
Masculino	141	51,5
Feminino	133	48,5
APGAR 5'		
Menor ou igual a 5	14	5,1
Maior que 5	260	94,9
Classificação		
PIG	82	29,9
AIG	184	67,2
GIG	8	2,9
Suporte ventilatório		
CPAP	91	33,2
VPM	63	23,0
Ar ambiente	1	0,4
Eupneicos	115	42,0
Sem informação	4	1,5
Escore de Rodwell		
Escore 0	59	21,5
Escore 1	68	24,8
Escore 2	13	4,7
Escore 3	15	5,5
Escore 4	1	0,4
Sem informação	118	43,1
Alta		
Alta hospitalar	169	61,7
Transferência	78	28,5
Óbito	27	9,9
Total	274	100,0

Tabela 2 – Dados demográficos e evoluções clínica e laboratorial de 274 RNPT nascidos no período de 01/01 a 31/12/2012.

Variável	n	Menor Valor	Maior Valor	Mediana	Média	Desvio-padrão
APGAR 5'	274	0	10	9,00	8,38	1,40
Idade Gestacional	274	21	36,60	34,30	33,26	3,49
Peso ao nascer (g)	274	390	4070	1989,00	2024,46	781,11
Comprimento (cm)	267	22,50	53	44,00	42,77	4,96
Frequência cardíaca	262	40	220	150,00	148,44	16,09
Temperatura axilar	207	35,20	38	36,90	36,91	,45
Pressão arterial média	205	18	61	35,00	34,99	7,90
LEUCO	159	1270	50000	10800,00	11401,24	5667,56
IMAT	157	0	60	2,00	3,84	6,08
SEG	157	15	87	49,00	48,60	13,19
PLAQ	159	34	425000	292,00	78457,32	110745,78
Escore de Rodwell	156	0	4	1,00	0,92	0,95
PCR	133	0,20	52,40	2,60	6,16	8,82
Alta (em dias)	169	2	126	8,00	18,46	23,66

Comprimento= Comprimento ao nascimento

LEUCO= Número total de leucócitos

IMAT = Leucócitos imaturos

SEG= Leucócitos segmentados

PLAQ= Plaquetas

6.3. Cruzamentos entre Duas Variáveis Categóricas

Para cruzamento entre duas variáveis categóricas, a técnica estatística utilizada para análise são as tabelas cruzadas com teste qui-quadrado. Uma tabela cruzada mostra o número de casos em cada categoria, definida por dois ou mais grupos de variáveis categóricas (Tabela 3). O teste qui-quadrado testa a hipótese de que as variáveis em uma tabela cruzada são independentes, ou seja, não há relação entre elas. Quando se tem um p-valor significativo ($< 0,05$) rejeita-se esta hipótese, ou seja, há alguma relação entre estas variáveis. O teste qui-quadrado não é executado quando se tem células com resultados esperados menores do que cinco para a hipótese nula, em cuja situação será utilizado o teste Exato de Fisher (para tabelas 2x2) ou a razão da máxima verossimilhança caso a variável de exposição admita mais de duas categorias.

Tabela 3 – Aspectos demográficos e evolutivos de 274 RNPT de mães com e sem Corioamnionite

Variáveis	Negativo		Positivo		p-valor
	n	%	n	%	
Gênero					
Masculino	109	51,2	32	52,5	0,859
Feminino	104	48,8	29	47,5	
APGAR 5'					
Menor ou igual a 5	6	2,8	8	13,1	0,004*
Maior que 5	207	97,2	53	86,9	
Classificação					
PIG	65	30,5	17	27,9	0,689**
AIG	141	66,2	43	70,5	
GIG	7	3,3	1	1,6	
Suporte ventilatório					
CPAP	69	33,0	22	36,1	0,052*
VPM	40	19,1	23	37,7	
Eupneicos	100	47,8	16	26,2	
Escore de Rodwell					
Escore 0 a 2	112	92,6	28	80,0	0,031
Escore 3 ou 4	9	7,4	7	20,0	
Alta					
Alta hospitalar	145	68,1	24	39,3	0,000
Transferência	56	26,3	22	36,1	
Óbito	12	5,6	15	24,6	

* Teste exato de Fisher

** Razão de Máxima Verossimilhança

Encontrada relação estatisticamente significante da CAM com as variáveis: APGAR 5', FR e Alta.

- APGAR 5': no grupo de indivíduos com CAM positivo há um maior percentual de indivíduos com Apgar menor ou igual a 5 do que no grupo dos Negativos.
- Frequência respiratória: no grupo de indivíduos com CAM positivo há um maior percentual de indivíduos sob ventilação pulmonar mecânica (VPM) do que no grupo dos negativos. Não

há diferença do percentual de pressão positiva contínua em vias aéreas (CPAP) entre os grupos de CAM.

- Alta hospitalar: no grupo de indivíduos com CAM positivo há um maior percentual de óbitos do que no grupo dos negativos.

6.4. Comparação das Variáveis Métricas com CAM

Para se testar a diferença entre uma variável métrica entre dois grupos ou categorias (Negativo/Positivo), geralmente seria utilizado o teste t para médias (paramétrico), mas para se utilizar tal teste, alguns requisitos são necessários, o principal deles é que os dados tenham distribuição normal (GAUSS).

Para isso, é aplicado um teste de normalidade (Tabela 4), no caso o teste de Kolmogorov-Smirnov. A hipótese a ser testada é de que os dados apresentam distribuição normal, quando o p-valor for menor que 0,050 rejeita-se esta hipótese, ou seja, os dados não são distribuídos normalmente.

Se a hipótese de normalidade for rejeitada, será utilizado um teste não paramétrico, no caso o teste de Mann-Whitney. A hipótese a ser testada é de que os dados entre os grupos é semelhante, quando o p-valor for menor do que 0,050, rejeita-se esta hipótese, ou seja, há diferença entre os grupos testados.

As técnicas não-paramétricas têm diversas vantagens sobre os métodos paramétricos, uma delas é que não exigem todos os pressupostos restritivos dos testes paramétricos, muito menos exigem que as variáveis venham de uma distribuição normal. Precisamos somente que as variáveis sejam ordenáveis, para aplicarmos os postos ou ordem. Os testes são feitos em cima destes postos, e não dos valores reais das observações, são realizados de modo relativamente rápido para pequenas amostras. O uso de postos torna as técnicas não-paramétricas menos sensíveis aos erros de medidas e a valores extremos do que os testes paramétricos.

Tabela 4 – Teste de normalidade (p-valores)

Variáveis	CAM	
	Negativo	Positivo
Idade Gestacional	0,000*	0,000*
Peso ao nascer (g)	0,200	0,200
Comprimento ao nascer (cm)	0,000*	0,002*
Frequência cardíaca	0,000*	0,200
Temperatura axilar	0,000*	0,003*
Pressão arterial média	0,200	0,200
LEUCO	0,027*	0,078
IMAT	0,000*	0,000*
SEG	0,200	0,200
PLAQ	0,000*	0,000*
PCR	0,000*	0,000*

* p-valor < 0,050, rejeita-se a hipótese de normalidade.

Observa-se que houve quebra da hipótese de normalidade nas variáveis: IG, CN, FC, TAX, LEUCO, IMAT, PLAQ e PCR (Tabela 5). Nestas variáveis será aplicado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney.

Nas variáveis PN, PAM e SEG, onde a hipótese de normalidade não foi rejeitada, será aplicado o teste t para média.

Tabela 5 – Aspectos clínicos e laboratoriais de 274 RNPT de mães com e sem Corioamnionite

Variáveis	CAM	n	Mediana	Média	Desvio-padrão	p-valor
Idade Gestacional	Negativo	213	34,50	33,78	3,03	0,000**
	Positivo	61	33,00	31,47	4,33	
Peso ao nascer (gr)	Negativo	213	2140,00	2118,17	771,65	0,000*
	Positivo	61	1832,00	1697,21	729,48	
Comprimento ao nascer (CN)	Negativo	209	44,00	43,37	4,47	0,001**
	Positivo	58	42,00	40,60	5,98	
Frequência cardíaca	Negativo	207	148,00	147,86	15,68	0,141**
	Positivo	55	150,00	150,60	17,54	
Temperatura axilar	Negativo	157	36,90	36,89	0,44	0,336**
	Positivo	50	36,90	36,96	0,49	
Pressão arterial média	Negativo	156	36,00	35,87	7,82	0,004*
	Positivo	49	32,00	32,18	7,56	
LEUCO	Negativo	123	10100,00	10705,34	4337,65	0,043**
	Positivo	36	12400,00	13778,89	8479,59	
IMAT	Negativo	121	2,00	3,02	2,96	0,302**
	Positivo	36	3,00	6,62	11,16	
SEG	Negativo	121	49,00	48,63	12,67	0,959*
	Positivo	36	48,50	48,50	15,00	
PLAQ	Negativo	123	266,00	73993,30	111060,59	0,256**
	Positivo	36	464,50	93709,39	109828,72	
PCR	Negativo	100	2,40	4,57	5,98	0,001**
	Positivo	33	6,70	10,97	13,37	

* Teste t para médias

** Teste de Mann-Whitney

Encontrada diferença estatisticamente significativa nas variáveis: Idade gestacional, Peso ao nascer, CN, PAM, LEUCO e PCR.

Nas variáveis IG, PN, CN e PAM, o grupo de indivíduos com CAM negativo possui maiores valores do que os positivos.

Nas variáveis LEUCO e PCR, o grupo de indivíduos com CAM positivo possui maiores valores do que os negativos.

7. RESULTADOS

Em 2012 nasceram 1187 RN na maternidade HUCAM/UFES, desses 357 foram pré-termo. Para o estudo foram excluídos os RNPT com TORCH, com malformações congênitas maiores, os que não foram localizados o prontuário no SAME e os que não foram realizados o exame da placenta, totalizando 83 casos. Para a análise estatística foram selecionados 274 RNPT.

Foi feito um estudo retrospectivo, buscando os dados referentes à morbidade e mortalidade nos prontuários dos 274 RNPT.

As variáveis selecionadas foram: gênero, peso e comprimento ao nascimento, frequência cardíaca e pressão arterial média, frequência respiratória e necessidade de suporte ventilatório, TAX, APGAR, leucograma, PCR e evolução clínica (Alta hospitalar ou Óbito).

Quanto ao gênero (51,5%) eram masculinos (48,5%) eram femininos e não houve diferença estatisticamente significativa (Tabela 1).

Quanto ao Apgar 5', 14 (5,1%) tiveram Apgar menor ou igual a 5 e 260 (94,9%) tiveram Apgar maior do que 5 (Tabela 1).

Quanto ao peso, nos RNPT selecionados 82 (29,9%) foram classificados como PIG, 184 (67,2%) foram classificados como AIG e 8 (2,9%) foram classificados como GIG (Tabela 1).

Quanto à necessidade de suporte ventilatório, 154 (56,2%) necessitaram de suporte ventilatório nas primeiras 72 horas de vida e 116 (42,4%) ficaram em ar ambiente, sem necessidade de oxigênio nas primeiras 72 horas de vida (Tabela 1)

Quanto a sepse neonatal 140 (51%) tiveram hemograma classificado pelo Escore de Rodwell menor ou igual a 3, ou seja, sem risco para sepse neonatal precoce e 16 (5,9%) tiveram Escore Rodwell maior ou igual a 3, com risco para sepse neonatal precoce. Em 118 pacientes não foi feito o hemograma devido a dois fatores, transferência antes das primeiras 24 horas de vida ou ausência de fatores de risco para a sepse neonatal precoce (Tabela 1).

Quanto a evolução clínica do RNPT, 169 (61,7%) dos casos receberam alta hospitalar, 78 (28,5%) foram transferidos para outras UTINs

devida à superlotação do HUCAM e 27 (9,9%) dos casos foram a óbito (Tabela 1).

Depois foi feita a comparação das variáveis métricas com CAM usando Teste Exato de Fisher, Razão de Máxima Verossimilhança, Teste t para médias e Teste de Mann-Whitney, foi encontrada diferença estatisticamente significativa nas variáveis: Idade gestacional, Peso ao nascer, CN, PAM, LEUCO e PCR, já as variáveis FC, TAX, IMAT, SEG e PLAQ não houve diferença estatística significativa entre os grupos com CAM e sem CAM (Tabela 3 e 5).

8. DISCUSSÃO

No presente estudo foram selecionados 274 RNPT, desses 61 (22,2%) das placentas foram positivas para CAM e 213 (77,8%), foram negativas CAM. Anblagan D, et al em um estudo de 2016 na Universidade de Edimburgo encontraram em uma amostra de 90 pacientes, 26 (29%) casos com positividade para CAM e 64 (71%) foram negativas⁴⁵.

Um estudo prospectivo observacional de mães e seus RN mostrou que 25% dos RNPT que tiveram sepse neonatal precoce foi devido a CAM materna^{54, 55}.

Em Daka, Bangladesh, Chan GJ, et al, analisou 600 mães e seus RN e 12,8% dos recém-nascidos tiveram sepse neonatal precoce com CAM, e desses 4,7% tiveram asfixia⁵⁶.

Trujillo AR, et al estudou 190 gestantes com IG menor de 34 semanas e com rotura prematura de membranas, 38% (72/190) tinham invasão microbiana em cavidade amniótica e 24% (39/165) inflamação intra-amniótica. Todas as pacientes com rotura prematura de membranas tinham inflamação intra-amniótica⁵⁹.

A análise dos dados levantados no estudo mostrou que a IG no grupo de RNPT sem CAM foi maior que no grupo RNPT com CAM, mostrando que a infecção na gestação leva a nascimentos prematuros.

A CAM é o maior fator de risco para o nascimento pré-termo e a incidência está estritamente relacionada com a IG⁵³.

Myazaki K, et al, fez um estudo retrospectivo com 5849 RNPT com peso nascimento inferior a 1500g e com IG entre 22 e 33 semanas e 6, os dados foram colhidos entre 2003 e 2007 no Japão. Tiveram como resultado CAM associada com baixa incidência de síndrome do desconforto respiratório, aumento da doença pulmonar crônica, sepse neonatal e RNPT extremos. Não houve associação significativa com hemorragia intraventricular, leucomalácia periventricular e morte. CAM foi associado com aumento necessidade de oxigênio em casa, mas não teve associação com paralisia cerebral, quociente inteligência, deficiência visual, deficiência auditiva severa, e morte depois dos 3 anos de idade e concluíram que o estudo retrospectivo nessa população no Japão a CAM não foi fator de risco para morte, deficiência no neurodesenvolvimento e paralisia cerebral em RNPT em muito baixo peso ao nascer até os 3 anos de idade⁶².

Para os dados PN e CN mostram que os RNPT com CAM negativo tiveram ganho de peso e crescimento maior intra-útero do que o grupo dos RNPT com CAM positiva, demonstrando que a infecção intrauterina afeta o ganho de peso e crescimento fetal.

Já grupo de RNPT com CAM positiva teve mais asfixia, ou seja, Apgar menor ou igual a 5 no quinto minuto de vida e clínica de asfixia em comparação com os RNPT com CAM negativa, demonstrando que esses prematuros tiveram maior sofrimento intra-útero e/ou durante o trabalho de parto. Estudos recentes sugerem que há lesão significativa na substância branca cerebral de RNPT de mães com CAM e com envolvimento mais severo dos casos^{45,50}.

O grupo dos RNPT com CAM positiva teve maior necessidade de VPM, demonstrando insuficiência respiratória mais severa do que os RNPT com CAM negativa.

A PAM no grupo dos RNPT com CAM negativa foi maior que nos RNPT com CAM positivo, mostrando que a infecção fetal leva a instabilidade hemodinâmica.

Já a FC e TAX não teve diferença estatística significativa entre os dois grupos.

Mas Hofer N, et al, fizeram um estudo e viram que 17 RNPT internados na Unidade de Cuidados de Terapia Intensiva desenvolveram febre, hipotermia e /ou instabilidade térmica durante os 3 primeiros dias de vida. Dois em três tiveram sepse comprovada ou sepse clínica. A variação da temperatura é raramente observada em recém-nascidos sem sepse neonatal precoce (8%). Embora tenha baixa sensibilidade, é altamente específica para infecção bacteriana em RNPT e de termo⁶⁷.

Quando comparamos os exames laboratoriais de triagem infecciosa, hemograma e PCR, no hemograma apenas o número de leucócitos foi maior no grupo de RNPT com CAM, o número de leucócitos imaturos, de leucócitos segmentados e de plaquetas não se observou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos.

A PCR foi maior no grupo RNPT com CAM. A leucocitose e PCR positiva indicam que há grandes chances de sepse neonatal precoce no RN.

A análise do período de internação desses RNPT nos mostrou que no grupo RNPT com CAM positiva teve mais óbitos do que o grupo de RNPT com CAM negativa, mostrando a maior gravidade clínica dos prematuros que nascem infectados. Os RNPT que deglutem o líquido amniótico infectado com bactérias da ordem Fusobacterium ou da família Mycoplasma, devido a uma CAM por estas respectivas bactérias, têm mais chances de ter sepse neonatal precoce e ir a óbito⁴⁶. Os fatores perinatais, ou seja, as condições do parto e gestação, tem impacto significativo nas causas de óbito em RNPT⁴⁷.

Erdermir G, et al, fez um estudo com 43 gestantes com menos de 35 semanas de IG e 57 RNPT foram observados quanto a sua evolução clínica e laboratorial. As placentas e os cordões umbilicais foram examinados quanto a presença de CAM e de funisite. A frequência de CAM clínica foi 8,3% e de CAM histológica de 23,2%. A frequência de CAM em menores de 32 semanas de IG foi 47,3%% e em menores de 30 semanas 83,3%. Os RNPT de mães com CAM tiveram APGAR mais baixos, necessitaram mais de ventilação mecânica e surfactante exógeno, aumento de ducto arterial patente, aumento de sepse neonatal precoce, aumento na DBP e aumento nas taxas de mortalidade. O efeito da CAM na mortalidade e morbidade neonatal foi maior em RNPT quanto mais baixo o peso e quanto mais baixa a IG. E concluíram que a CAM não é o único fator de risco para partos prematuros, mas associado com complicações neonatais aumenta a mortalidade nessa faixa etária. Observações clínicas e marcadores infecciosos em mães ou recém-nascidos não são fatores preditivos de CAM⁶⁰.

Yamada N, et al encontrou no seu estudo com 272 placentas de mães de RNPT, com idade gestacional inferior a 34 (média de 25 semanas de IG), 41% tinham CAM, a incidência de RNPT muito baixo peso, sepse neonatal, hemorragia intraventricular e doença pulmonar crônica aumentou com o aumento do grau de inflamação materna e sepse materna e tinha significância estatística a associação com altos graus de inflamação materna. Dos 93 de 112 (83%) dos casos de CAM mostraram inflamação fetal⁶¹.

9. CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou que houve maior associação entre CAM histológica e morbidade e mortalidade em RNPT em relação a ausência de CAM:

- Sepses neonatal precoce: 3 vezes maior
- Asfixia perinatal: 5 vezes maior
- Suporte respiratório: 50% a mais
- Mortalidade: 5 vezes maior

Em relação à morbimortalidade:

Sepses neonatal precoce:

- Mostraram Escore de Rodwell ≥ 3 cerca de 3 vezes maior, leucocitose e PCR positiva nas primeiras 72 h de vida, do que aqueles de mães sem infecção, demonstrando que a CAM constitui um fator de risco para a sepsis neonatal precoce;

Asfixia perinatal

- Apresentaram manifestações clínicas e APGAR ≤ 5 no 5º minuto de vida cerca de 5 vezes maior, em comparação à aqueles de mães sem CAM, demonstrando que a CAM pode constituir um fator de risco para asfixia perinatal;

Suporte respiratório

- Necessitaram de maior suporte ventilatório (CPAP/VPM), nas primeiras 72 h de vida, cerca de 50% a mais, do que aqueles de mães sem CAM, demonstrando uma maior susceptibilidade desses RNPT a insuficiência respiratória.

Mortalidade

- Apresentaram maior mortalidade, cerca de 5 vezes a mais do que aqueles de mães sem CAM, sendo esta diferença cinco vezes maior e estatisticamente significativa.

Com a antecipação do suporte de terapia intensiva e antimicrobiana para os RNPT de mães com CAM positiva, o mesmo terá menos complicações e portanto menor morbidade e mortalidade.

Diminuindo os óbitos dos RNPT por infecção devido CAM materna conseguiremos diminuir a mortalidade neonatal precoce e consequentemente a mortalidade infantil no Brasil.

Anexo 1:

<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"><div style="text-align: center;">FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - FMUSP</div><div style="text-align: right;"> </div></div>								
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP								
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA								
Título da Pesquisa: Morbidade e Mortalidade de Recém-Nascidos Pré-Termo de mães portadoras de Corioamnionite Histológica								
Pesquisador: Edna Maria de Albuquerque Diniz								
Área Temática:								
Versão: 1								
CAAE: 61400516.7.0000.0065								
Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo								
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio								
DADOS DO PARECER								
Número do Parecer: 1.818.393								
 Apresentação do Projeto:								
<p>Introdução: A infecção amniótica e a corioamnionite (CAM) são determinantes de infecções materna e perinatal, parturição e nascimento prematuro, morbidade e mortalidade pós-natal. Embora métodos clínicos, histopatológicos, microbiológicos, bioquímicos e moleculares possam diagnosticar CAM, nenhum logrou amplo emprego, permanecendo muitos casos a clínica e a epidemiologia ocultos. O presente estudo utiliza o exame extemporâneo do cório placentário (EECP) proposto por Blanc (1953) para o diagnóstico de CAM em mães que tiveram Recém- Nascido Pré-Termo (RNPT) e avaliará a morbidade e mortalidade nesse grupo de pacientes. Objetivo: Verificar a relação entre a CAM histológica e o prognóstico do RNPT nascidos no ano de 2012 no Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM) em Vitória – ES. Justificativa: A maioria dos óbitos do período neonatal continua sendo por sepse, e esta também leva muitas sequelas no RN, assim exames que possam auxiliar no diagnóstico precoce da sepse neonatal ajudarão na instituição rápida do tratamento e consequentemente redução das sequelas, da mortalidade neonatal e redução dos índices de mortalidade neonatal e mortalidade infantil. Hipótese: RNPT filhos de mães com CAM terão mais complicações pós-parto, tais como: sepse neonatal, insuficiência respiratória e asfixia perinatal do que aqueles</p>								
<table style="width: 100%; border: none;"><tr><td style="width: 50%;">Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36</td><td style="width: 50%;">CEP: 01.246-903</td></tr><tr><td>Bairro: PACAEMBU</td><td></td></tr><tr><td>UF: SP</td><td>Município: SAO PAULO</td></tr><tr><td>Telefone: (11)3893-4401</td><td>E-mail: cep.fm@usp.br</td></tr></table>	Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36	CEP: 01.246-903	Bairro: PACAEMBU		UF: SP	Município: SAO PAULO	Telefone: (11)3893-4401	E-mail: cep.fm@usp.br
Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36	CEP: 01.246-903							
Bairro: PACAEMBU								
UF: SP	Município: SAO PAULO							
Telefone: (11)3893-4401	E-mail: cep.fm@usp.br							

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO - FMUSP

Continuação do Parecer: 1.818.393

cuja mãe não tivera CAM. Metodologia: Será um estudo transversal, onde todas as placentas examinadas e laudadas no ano de 2012, no laboratório de Patologia do HUCAM em Vitória, ES, serão analisadas em conjunto com a evolução dos RNPT. Os casos serão categorizados por idade gestacional, desfecho perinatal e presença ou ausência de CAM.

Objetivo da Pesquisa:

Geral: - Avaliar a possível associação entre a CAM histológica e as morbidades e mortalidade do RNPT no período de um ano.

Objetivo

Secundário: Específico: - Avaliar a sepse neonatal nas primeiras 72 horas de vida de RNPT de mães com CAM histológica no período de um ano; Avaliar a asfixia perinatal nas primeiras 72 horas de vida de RNPT de mães com CAM histológica no período de um ano;- Avaliar a necessidade de oxigenioterapia nas primeiras 72 horas de vida de RNPT de mães com CAM histológica no período de um ano;- Verificar a mortalidade do RNPT de

mães com CAM histológica no período de um ano;

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

mínimos

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trabalho de pesquisa de um mestrado, com desenho adequado, sem restrições éticas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Solicita dispensa - coleta retrospectiva de dados rotineiramente coletados e registrados em prontuários médicos

Recomendações:

Aprovação

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
----------------	---------	----------	-------	----------

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

Bairro: PACAEMBU

CEP: 01.246-903

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3893-4401

E-mail: cep_fm@usp.br

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO - FMUSP

Continuação do Parecer: 1.818.393

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_749818.pdf	25/10/2016 16:52:11		Aceito
Outros	Anuencia_Ingrid.pdf	25/10/2016 16:49:38	Edna Maria de Albuquerque Diniz	Aceito
Outros	Ingrid_Termo_de_sigilo.docx	25/10/2016 16:48:19	Edna Maria de Albuquerque Diniz	Aceito
Outros	Cadastro_on_line.pdf	25/10/2016 16:46:14	Edna Maria de Albuquerque Diniz	Aceito
Outros	Autorizacao_de_Pesquisa.pdf	25/10/2016 16:45:28	Edna Maria de Albuquerque Diniz	Aceito
Outros	Declaracao_de_Anuencia_e_Termo_de_Compromisso.pdf	25/10/2016 16:44:02	Edna Maria de Albuquerque Diniz	Aceito
Cronograma	Cronograma_do_Estudo_docx.docx	25/10/2016 16:38:15	Edna Maria de Albuquerque Diniz	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_pesquisa.pdf	25/10/2016 16:34:20	Edna Maria de Albuquerque Diniz	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	25/10/2016 16:31:06	Edna Maria de Albuquerque Diniz	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 09 de Novembro de 2016

Assinado por:

Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira
(Coordenador)

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

Bairro: PACAEMBU

CEP: 01.246-903

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3893-4401

E-mail: cep.fm@usp.br

Anexo 2:

Universidade Federal do Espírito Santo
Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes

DECLARAÇÃO DE ANUÊNCIA e TERMO DE COMPROMISSO

Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 466/12 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo de pesquisa intitulado "Morbidade e Mortalidade de Recém-Nascidos Pré-Termo de Mães portadoras de Corioamnionite Histológica".

Declaro, ainda, estar ciente da realização da pesquisa acima intitulada nas dependências da Unidade de Laboratório de Anatomia Patológica do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.

Vitória, 08 de outubro de 2016.

Chefe da Unidade de Laboratório de Anatomia Patológica
Prof. Paulo Roberto Merçon de Vargas

Dr. Paulo R. Merçon de Vargas
Chefe do Serviço de Patologia
CRM-ES 2365 * HUCAM

Anexo 3

Universidade Federal do Espírito Santo
Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes

DECLARAÇÃO DE ANUÊNCIA e TERMO DE COMPROMISSO

Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 466/12 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo de pesquisa intitulado "Morbidade e Mortalidade de Recém-Nascidos Pré-Termo de Mães portadoras de Corioamnionite Histológica".

Declaro, ainda, estar ciente da realização da pesquisa acima intitulada nas dependências da Unidade de Processamento da Informação Assistencial do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.

Vitória, 07 de outubro de 2016.

Adriana Gomes Ferreira
Unidade de Proc. da Informação Assistencial
Setor de Regulação e Avaliação em Saúde
Matr. 21582/13 HUCAM/EBSERH

Chefe da Unidade de Processamento da Informação Assistencial.

Joana Olympia de Souza Stein

Anexo 4:

FORMULÁRIO PARA AUTORIZAÇÃO DE PESQUISA NO HUCAM		
Título do Projeto: Morbidade e Mortalidade de Recém-Nascidos Pré-Termo de mães portadoras de Corioamnionite Histológica		
Classificação da Pesquisa: Pesquisa Acadêmica		
Responsável pelo Projeto na Instituição: Dra. Edna Maria de Albuquerque Diniz		
Pesquisador Principal: Dra. Edna Maria de Albuquerque Diniz		
Link do Currículo Lattes:	E-mail do Responsável na Inst.: edna.diniz@hc.fmusp.br	
Programa de Pós-Graduação(Se Pertinente): Programa de Pós-Graduação em Pediatria		
Tipo de Participação: Instituição Participante (se projeto multicêntrico)	Número de Participantes.: 200	Estudo Multicêntrico: Não
INFORMAÇÕES FINANCEIRAS		
Tipo de Fomento: Nenhum	Recursos em Capital Aplicados no Hospital: R\$	
Recursos em Custeio Aplicados no Hospital: R\$	Recursos em Bolsas: R\$	
Financiador(es): Pesquisador		
Ano de Início do Projeto: 102016	Ano de Enc.: 072017	Instituições Participantes: faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Área de Conhecimento: Ciências da Saúde		Natureza da Pesquisa: Básica
Tipo de Pesquisa: Pesquisa Clínica Epidemiológica/Observacional		
Setor de Aplicação dos Resultados da Pesquisa:		
Agravo em Saúde em Investigação:		
Tipo(s) de Tecnologia(s) em Investigação: Doenças do Sangue e dos órgãos Hematopoiéticos		Natureza de Aplicação da Tecnologia em Investigação: Diagnósticos

Dr. Paulo R. Mercon de Vargas
 Chefe do Serviço de Patologia
 CRM-ES 23665 - HUCAM

Adriana Gomes Ferreira
 Unidade de Proc. da Informação Assistencial
 Setor de Regulação e Avaliação em Saúde
 Matr. 2158203 HUCAM/EBSERH
 Autorizador do Projeto no HUCAM
 Data: 07/10/16

Dra. Carolina Anhoq.
 Chefe do Setor de Gestão do Ensino
 HUCAM/EBSERH
 Anuência GEP
 Data: 07/10/16

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baldwin VJ. Morphologic pathology of fetomaternal interaction. *Contrib Gynecol Obstet*. 1982;9:1-16.
2. Borregaard N. Neutrophils, from marrow to microbes. *Immunity*. 2010;33(5):657-70.
3. Stallmach T, Hebisch G. Placental pathology: its impact on explaining prenatal and perinatal death. *Virchows Arch*. 2004;445(1):9-16.
4. Redline RW. Placental inflammation. *Semin Neonatol*. 2004;9(4):265-74.
5. Coats KS, Boudreaux CE, Clay BT, Lockett NN, Scott VL. Placental immunopathology in the FIV-infected cat: a role for inflammation in compromised pregnancy? *Vet Immunol Immunopathol*. 2010;134(1-2):39-47.
6. Salafia CM, Mangam HE, Weigl CA, Foye GJ, Silberman L. Abnormal fetal heart rate patterns and placental inflammation. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;160(1):140-7.
7. Machado JR, Rocha LP, Barrilari SEG, Pucci KRM, Reis MA, Castro ECC, Corrêa RRM. Influência das intercorrências maternas e fetais nos diferentes graus de corioamnionite. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2012;34(4):153-7.
8. Ghidini A, Salafia CM. Histologic placental lesions in women with recurrent preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005;84(6):547-50.
9. Romero R, Espinosa J, Gonçalves LF, Kusanovic JP, Friel L, Hassan S. The role of inflammation and infection in preterm birth. *Semin Reprod Med*. 2007;25(1):21-39.
10. Sweet RL, Gibbs RS. *Infection Diseases of the Female Genital tract*. 4th ed. Philadelphia: Lippincot William & Wilkins; 2002. 187p.
11. Fishman SG, Gelber SE. Evidence for the clinical management of chorioamnionitis. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012;17(1):46-50.
12. Romero R, Espinoza J, Gonçalves LF, Kusanovic JP, Friel LA, Nien JK. Inflammation in preterm and term labour and delivery. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006;11(5):317-26.

13. Lee SE, Romero R, Jung H, Park CW, Park JS, Yoon BH. The intensity of the fetal inflammatory response in intraamniotic inflammation with and without microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(3):294.e1-6.
14. Seong HS, Lee SE, Kang JH, Romero R, Yoon BH. The frequency of microbial invasion of the amniotic cavity and histologic chorioamnionitis in women at term with intact membranes in the presence or absence of labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(4):375.e1-5.
15. Park CW, Moon KC, Park JS, Jun JK, Romero R, Yoon BH. The involvement of human amnion in histologic chorioamnionitis is an indicator that a fetal and an intra-amniotic inflammatory response is more likely and severe: clinical implications. *Placenta.* 2009;30(1):56-61.
16. Redline RW, Faye-Petersen O, Heller D, Qureshi F, Saveli V, Vogler C. Society for Pediatric Pathology. Perinatal Section, Amniotic Fluid Infection Nosology Committee. Amniotic Infection Syndrome: nosology and reproducibility of placental reaction patterns. *Pediatr Dev Pathol.* 2003;6(5):435-48.
17. Blanc WA. Amniotic infection syndrome: pathogenesis, morphology and significance in circumnatal mortality. *Clin Obstet Gynecol.* 1959;2:705-34.
18. Blanc, WA. Amniotic and neonatal infection: quick cytodagnosis. *Gynaecologia.* 1953;136(2):100-10.
19. Yoon BH, Jun JK, Park KH, Syn HC, Gomez R, Romero R. Serum C-reactive protein, white blood cell count and amniotic fluid white blood cell count in women with preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol.* 1996;88(6):1034-40.
20. Poland RL, Feeman RK. *Relations between perinatal factors and neurologic outcome. Guidelines for perinatal care.* 3rd ed. Grove Village: American Academy of Pediatrics; 1992. p221-4.

21. Whisett JA, Phyhuber GS, et al. Acute respiratory disorders. In: Avery GB, Fletcher MA, Mac Donald MG. *Neonatology: pathophysiology and management of the newborn*. 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott Company; 1994. p.429-52.
22. Ramos JLA, Sadeck LSR. Diagnóstico diferencial de desconforto respiratório no período neonatal. In: Kopelman BI, Miyoshi MH, Guinsburg R. *Distúrbios respiratórios no período neonatal*. São Paulo: Atheneu; 1998. p.59-62.
23. Rodrigues RJ, Martin RJ, Fanaroff AA. Respiratory distress syndrome and its management. In: Fanaroff AA, Martin RJ, (eds). *Neonatal-perinatal medicine*. 7th ed. St Louis: Mosby; 2002. p.1001-10.
24. Sadeck LSR, Leone CR. Diagnóstico diferencial da insuficiência respiratória no período neonatal. In: Marcondes E, Vaz FAC, Ramos JLA, Okay Y. *Pediatria Básica*. 9a ed. São Paulo: Sarvier. 2002. p.386-9.
25. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, and members of the international Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric conference sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(1):2-8.
26. Harris Mc, Polin RA. Diagnosis of neonatal sepsis. In: Spitzer AR. *Intensive care of the fetus and neonate*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p.27-57.
27. Haque KN. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(3 Suppl):S45-S49.
28. Palazzi DL, Klein JO, Baker CJ. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p.247-95.
29. Nelson KB, Levinton A. How much of neonatal encephalopathy is due to birth asphyxia? *Am J Dis Child*. 1991;145(11):1325-31.
30. Kacerovsky M, Musilova I, Andrys C, Hornychova H, Pliskova L, Kostal M, Jacobsson B. Prelabor rupture of membranes between 34

- and 37 weeks: the intraamniotic inflammatory response neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(4):325.e1-10.
31. Nabhan, Ashraf F., Amr Elhelaly, and Mohamed Elkadi. Antibiotic prophylaxis in prelabor spontaneous rupture of fetal membranes at or beyond 36 weeks of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014;124(1):59-62.
32. Thomas, Wolfgang, and Christian P. Speer. Chorioamnionitis is essential in the evolution of bronchopulmonary dysplasia—The case in favour. *Paediatr Respir Rev*. 2014;15(1):49-52.
33. Erdemir G, Kultursay N, Calkavur S, Zekioğlu O, Koroglu OA, Cakmak B, Yalaz M, Akisu M, Sagol S. Histological chorioamnionitis: effects on premature delivery and neonatal prognosis. *Pediatr Neonatol*. 2013;54(4):267-74.
34. García-Muñoz Rodrigo F, Galán Henríquez G, Figueras Aloy J, García-Alix Pérez A. Outcomes of very-low-birth-weight infants exposed to maternal clinical chorioamnionitis: a multicentre study. *Neonatology*. 2014;106(3):229-34.
35. Flenady V, King J. Antibiotics for prelabour rupture of membranes at or near term. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD001807.
36. Pappas A, Kendrick DE, Shankaran S, Stoll BJ, Bell EF, Laptook AR, Walsh MC, Das A, Hale EC, Newman NS, Higgins RD; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Chorioamnionitis and early childhood outcomes among extremely low-gestational-age neonates. *JAMA Pediatr*. 2014;168(2):137-47.
37. Jones MH, Corso AL, Tepper RS, Edelweiss MI, Friedrich L, Pitrez PM, Stein RT. Chorioamnionitis and subsequent lung function in preterm infants. *PLoS One*. 2013;8(12):e81193.
38. Chan GJ, Baqui AH, Modak JK, Murillo-Chaves A, Mahmud AA, Boyd TK, Black RE, Saha SK. Early-onset neonatal sepsis in Dhaka, Bangladesh: risk associated with maternal bacterial colonisation and chorioamnionitis. *Trop Med Int Health*. 2013;18(9):1057-64.

39. Popowski T, Goffinet F, Maillard F, Schmitz T, Leroy S, Kayem G. Maternal markers for detecting early-onset neonatal infection and chorioamnionitis in cases of premature rupture of membranes at or after 34 weeks of gestation: a two-center prospective study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2011;11:26.
40. Henderson L, Russell L, Robertson CM, Liang Y, Chen Y, Abdalla A, Lacaze-Masmonteil T. Neonatal and neurodevelopmental outcomes of very low birth weight infants with histologic chorioamnionitis. *J Pediatr*. 2011;158(3):397-402.
41. Botet F, Figueras J, Carbonell-Estrany X, Arca G, The Castrillo Study Group. Effect of maternal clinical chorioamnionitis on neonatal morbidity in very-low birthweight infants: a case-control study. *J Perinat Med*. 2010;38(3):269-73.
42. Lee JC, Ahern TP, Chaves FP, Quillen K. Utility of hematologic and volume, conductivity, and scatter parameters from umbilical cord blood in predicting chorioamnionitis. *Int J Lab Hematol*. 2010;32(3):351-9.
43. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371(9606):75-84.
44. Romero R, Miranda J, Chaemsaihong P, Chaiworapongsa T, Kusanovic JP, Dong Z, Ahmed AI, Shaman M, Lannaman K, Yoon BH, Hassan SS, Kim CJ, Korzeniewski SJ, Yeo L, Kim YM. Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28(12):1394-409.
45. Anblagan D, Pataky R, Evans MJ, Telford EJ, Serag A, Sparrow S, Piyasena C, Semple SI, Wilkinson AG, Bastin ME, Boardman JP. "Association between preterm brain injury and exposure to chorioamnionitis during fetal life. *Sci Rep*. 2016;6:37932.
46. Puri K, Taft DH, Ambalavanan N, Schibler KR, Morrow AL, Kallapur SG. Association of Chorioamnionitis with Aberrant Neonatal Gut Colonization and Adverse Clinical Outcomes. *PLoS One*. 2016;11(9):e0162734.

47. Schindler T, Koller-Smith L, Lui K, Bajuk B, Bolisetty S; New South Wales and Australian Capital Territory Neonatal Intensive Care Units' Data Collection. Causes of death in very preterm infants cared for in neonatal intensive care units: a population-based retrospective cohort study. *BMC Pediatrics*. 2017;17:59.
48. Wortham JM, Hansen NI, Schrag SJ, Hale E, Van Meurs K, Sánchez PJ, Cantey JB, Faix R, Poindexter B, Goldberg R, Bizzarro M, Frantz I, Das A, Benitz WE, Shane AL, Higgins R, Stoll BJ; Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Chorioamnionitis and Culture Confirmed, Early-Onset Neonatal Infections. *Pediatrics*. 2016 Jan;137.
49. Been JV, Degraeuwe PL, Kramer BW, Zimmermann LJ. Antenatal steroids and neonatal outcome after chorioamnionitis: a meta-analysis. *BJOG*. 2011;118(2):113-22.
50. Pagni L, Pietrasanta C, Acaia B, Merlo D, Ronchi A, Ossola MW, Bosari S, Mosca F. Chorioamnionitis and neonatal outcome in preterm infants: a clinical overview. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(9):1525-9.
51. Kuypers E, Ophelders D, Jellema RK, Kunzmann S. White matter injury following fetal inflammatory response syndrome induced by chorioamnionitis and fetal sepsis: lessons from experimental ovine models. *Early Hum Dev*. 2012;88(12):931-6.
52. Burd I, Bentz AI, Chai J, Gonzalez J, Monnerie H, Le Roux PD, Cohen AS, Yudkoff M, Elovitz MA. Inflammation-induced preterm birth alters neuronal morphology in the mouse fetal brain. *J Neurosci Res*. 2010;88(9):1872-81.
53. Martinelli P, Sarno L, Maruotti GM, Paludetto R. Chorioamnionitis and prematurity: a critical review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012 ;25 (Suppl 4):29-31.
54. Guzik DS, Winn K. The association of chorioamnionitis with preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1985;65(1):11-6.
55. Ericson JE, Laughon MM. Chorioamnionitis Implications for the

- Neonate. *Clin Perinatol*. 2015;42(1):155-65.
- 56.Chan GJ, Baqui AH, Modak JK, Murillo-Chaves A, Mahmud AA, Boyd TK, Black RE, Saha SK. Early-onset neonatal sepsis in Dhaka, Bangladesh: risk associated with maternal bacterial colonisation and chorioamnionitis. *Trop Med Int Health*. 2013;18(9):1057-64.
- 57.Jessop FA, Lees CC, Pathak S, Hook CE, Sebire NJ. Funisitis is associated with adverse neonatal outcome in low-risk unselected deliveries at or near term. *Virchows Arch*. 2016;468(4):503-7.
- 58.Gotsch F, Romero R, Kusanovic JP, Mazaki-Tovi S, Pineles BL, Erez O, Espinoza J, Hassan SS. The fetal inflammatory response syndrome. *Clin Obstet Gynecol*. 2007;50(3):652-83.
- 59.Rodríguez-Trujillo A, Cobo T, Vives I, Bosch J, Kacerovsky M, Posadas DE, Ángeles MA, Gratacós E, Jacobsson B, Palacio M. Gestational age is more important for short-term neonatal outcome than microbial invasion of the amniotic cavity or intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016;95(8):926-33.
- 60.Erdemir G, Kultursay N, Calkavur S, Zekioğlu O, Koroglu OA, Cakmak B, Yalaz M, Akisu M, Sagol S. Histological Chorioamnionitis: Effects on Premature Delivery and Neonatal Prognosis. *Pediatr Neonatol*. 2013;54(4):267-74.
- 61.Yamada N, Sato Y, Moriguchi-Goto S, Yamashita A, Kodama Y, Sameshima H, Asada Y. Histological severity of fetal inflammation is useful in predicting neonatal outcome. *Placenta*. 2015;36(12):1490-3.
- 62.Miyazaki K, Furuhashi M, Ishikawa K, Tamakoshi K, Hayashi K, Kai A, Ishikawa H, Murabayashi N, Ikeda T, Kono Y, Kusuda S, Fujimura M. Impact of chorioamnionitis on short- and long-term outcomes in very low birth weight preterm infants: the Neonatal Research Network Japan. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(2):331-7.
- 63.Towers CV, Yates A, Zite N, Smith C, Chernicky L, Howard B. Incidence of fever in labor and risk of neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(6):596.e1-596.e5.

-
64. Burgner DP, Doherty D, Humphreys J, Currie A, Simmer K, Charles A, Strunk T. Maternal Chorioamnionitis and Postneonatal Respiratory Tract Infection in Ex-Preterm Infants. *J Pediatr*. 2017;184:62-67.e2.
65. Jenster M, Bonifacio SL, Ruel T, Rogers EE, Tam EW, Partridge JC, Barkovich AJ, Ferriero DM, Glass HC. Maternal or neonatal infection: association with neonatal encephalopathy outcomes. *Pediatr Res*. 2014;76(1):93-9.
66. García-Muñoz Rodrigo F, Galán Henríquez GM, Ospina CG. Morbidity and Mortality Among Very-lowbirth-weight Infants Born to Mothers with Clinical Chorioamnionitis. *Pediatr Neonatol*. 2014;55(5):381-6.
67. Hofer N, Müller W, Resch B. Neonates presenting with temperature symptoms: role in the diagnosis of early onset sepsis. *Pediatr Int*. 2012;54(4):486-90.
68. García-Muñoz Rodrigo F, Galán Henríquez G, Figueras Aloy J, García-Alix Pérez A. Outcomes of Very-Low-Birth-Weight Infants Exposed to Maternal Clinical Chorioamnionitis: A Multicentre Study. *Neonatology*. 2014;106(3):229-34.
69. Sung JH, Choi SJ, Oh SY, Roh CR, Kim JH. Revisiting the diagnostic criteria of clinical chorioamnionitis in preterm birth. *BJOG*. 2017;124(5):775-83.
70. Arayici S1, Kadioglu Simsek G, Oncel MY, Eras Z, Canpolat FE, Oguz SS, Uras N, Zergeroglu S, Dilmen U. The effect of histological chorioamnionitis on the short-term outcome of preterm infants ≤ 32 weeks: a single-center study, *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27(11):1129-33.
71. Avila C, Willins JL, Jackson M, Mathai J, Jabsky M, Kong A, Callaghan F, Ishkin S, Shroyer AL. Usefulness of Two Clinical Chorioamnionitis Definitions in Predicting Neonatal Infectious Outcomes: A Systematic Review. *Am J Perinatol*. 2015;32(11):1001-9.
72. Kérisit. J; Sénécal. J; Fisselier, M.P; Cormier, M; Defawe, G; de Queiroz, F. The extemporaneous histological examination of the

umbilical cord. A reliable procedure for evaluating the risk of neonatal infection (author's transl). J Gynecol Obstet Biol Reprod, (Paris);1981,10(1):45-9.