Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

Fatores de risco associados ao nascimento de recém-nascidos de muito baixo peso em uma população de baixa renda da Região Sul do Brasil.

Breno Fauth de Araújo

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em
Saúde Pública para obtenção do título de Doutor em
Saúde Pública.

Área de Concentração: Materno-Infantil

Orientadora: Prof. Dra. Ana Cristina d'Andretta Tanaka

São Paulo

2005

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, por processos fotocopiadores.

Assinatura:

Data:

À minha esposa, Lúcia, pela compreensão,
carinho e apoio.

Aos meus filhos, Eduardo, Fernando e Renata,
por todas as horas roubadas do seu convívio.

AGRADECIMENTOS

Eu gostaria de expressar meus sinceros agradecimentos:

À minha orientadora, professora Dra. Ana Cristina d'Andretta Tanaka pelo incansável trabalho de orientação e pelo incentivo permanente na realização do meu trabalho acadêmico.

À Dra. Mary Clarisse Bozzetti pela colaboração na revisão da análise estatística.

Ao Dr. Petrônio Fagundes de Oliveira Filho e à Dra. Helen Zatti pelo inestimável auxílio na revisão do texto e na coleta dos dados.

À Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo e a todos os professores pela competência e amizade.

À Universidade de Caxias do Sul pelo estímulo e apoio que recebi durante a realização do Doutorado.

RESUMO

Araújo, BF. **Fatores de risco associados ao nascimento de recém-nascidos de muito baixo peso em uma população de baixa renda da Região Sul do Brasil.** São Paulo:2005.[Tese de Doutorado- Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo].

Objetivo. Em virtude da importância dos recém-nascidos de muito baixo peso (RNMBP) na constituição da morbidade e mortalidade infantil realizou-se estudo para identificar os fatores de risco associados ao seu nascimento e avaliar os cuidados recebidos durante a internação e os índices de mortalidade. **Método.** Estudo de caso-controle, abrangendo 200 recém-nascidos(RN) com peso entre 500 e 1499g(casos) e 400 RN com peso entre 3000 e 3999g (controles), no período de março de 1998 a dezembro de 2004. Foram estudadas variáveis maternas sócio-econômicas e educacionais e variáveis da gestação e do parto. Foi utilizada a análise simples e múltipla, adotando-se um nível de significância de 5%. **Resultados.** A percentagem de mortalidade dos RNMBP foi de 32,5%, sendo o limite de viabilidade de 600g de peso e 26 semanas de idade gestacional. As principais causas básicas de óbito foram a hipertensão materna (35,3%), as infecções maternas(18,5%) e a prematuridade (18,5%) e a principal causa imediata de óbito foi a infecção(52,3%). As variáveis que estiveram relacionadas com o nascimento de RNMBP foram a idade materna igual ou acima de 35 anos, a ausência de pré-natal, as doenças na gestação, a hipertensão materna, a internação durante a gestação e a história de um filho anterior de baixo peso ao nascer. **Conclusão.** Muitos nascimentos de RNMBP ocorreram por causas evitáveis relacionadas com a frequência e qualidade do pré-natal.

Descritores: Recém-nascido de muito baixo peso. Fator de risco. Prematuridade. Estudo caso-controle.

SUMMARY

Araújo, BF. **Risk factors associated with very low birth weight infants in a low-income population in the South Region of Brazil.** São Paulo:2005.[Tese de Doutorado- Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo].

Objective. Due to the importance of very low birth weight (VLBW) in the make up of infant morbidity and mortality, a study was performed to identify risk factors associated with their birth, and to evaluate care received while in hospital and mortality rates. **Method.** A case-control study, covering 200 newborns (NB) weighing between 500 and 1499g (cases) and 400 NB weighing between 3000 to 3999g (controls) during the period from March 1998 to December 2004. Maternal socioeconomic and educational variables were studied besides variables on pregnancy and delivery. Simple and multiple analysis was used, adopting a 5% level of significance. **Results.** The mortality percentage of VLBW was 32.5%, and the limit of viability was a weight of 600g and 26 weeks of gestational age. The main basic causes of death were maternal hypertension (35.3%), maternal infections (18.5%) and prematurity (18.5%), and the main immediate cause of death was infection (52.3%). The variables that were related to the birth of VLBW were maternal age equal to or above 35 years, lack of prenatal examination, diseases in pregnancy, maternal hypertension, hospitalization during pregnancy, and the history of a previous low birth weight child. **Conclusion.** Many VLBW births occurred due to unavoidable reasons related to the frequency and quality of pre-natal care.

Key words; Very low birth weight. Risk factor. Prematurity. Case-control study.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Distribuição dos recém-nascidos de muito baixo peso segundo a escala de Apgar e a necessidade de reanimação em sala de parto, Hospital Geral de Caxias do Sul, 1998-2004.....	22
Tabela 2- Número total de recém-nascidos de muito baixo peso, número e percentagem de óbitos segundo o peso de nascimento, Hospital Geral de Caxias do Sul, 1998-2004.....	23
Tabela 3- Número total de recém-nascidos de muito baixo peso, número e percentagem de óbitos segundo grupo peso de nascimento, Hospital Geral de Caxias do Sul, 1998-2004.....	23
Tabela 4- Número total de recém-nascidos de muito baixo peso, número e percentagem de óbitos segundo a idade gestacional, Hospital Geral de Caxias do Sul, 1998-2004.....	24
Tabela 5- Principais doenças dos recém-nascidos de muito baixo peso durante a internação hospitalar, Hospital Geral de Caxias do Sul, 1998-2004.....	25
Tabela 6- Causa básica de óbito dos recém-nascidos de muito baixo peso que faleceram durante a internação, Hospital Geral de Caxias do Sul, 1998-2004.....	26
Tabela 7- Causa imediata do óbito dos recém-nascidos de muito baixo peso que faleceram durante a internação, Hospital Geral de Caxias do Sul, 1998-2004.....	26
Tabela 8- Distribuição dos recém-nascidos casos e controles segundo a idade materna, Hospital Geral de Caxias do Sul, 1998-2004.....	27

Tabela 9- Distribuição dos nascidos vivos entre casos e controles, segundo o grau de instrução da mãe, Hospital Geral de Caxias do Sul, 1998-2004.....	28
Gráfico 1- Distribuição percentual dos nascidos vivos entre casos e controles, segundo o tipo de união conjugal, Hospital Geral de Caxias do Sul, 1998-2004.....	28
Tabela 10- Distribuição dos casos e controles, segundo a ocupação materna e de acordo com a Classificação Brasileira de Ocupações(CBO-2002), Hospital Geral de Caxias do Sul, 1998-2004.....	29
Tabela 11- Distribuição da população de casos e controles segundo a renda <i>per capita</i> , em salário mínimo, Hospital Geral de Caxias do Sul, 1998-2004.....	30
Tabela 12- Distribuição das mães segundo o número de gestações, presença de abortos, natimortos e prematuros anteriores, Hospital Geral de Caxias do Sul, 1998-2004.....	31
Tabela 13- Número, percentagem e o <i>Odds ratio</i> (OR) de casos e controles, segundo a presença de um RN anterior com baixo peso, Hospital Geral de Caxias do Sul, 1998-2004.....	32
Tabela 14- Distribuição das gestantes dos grupos de casos e controles, segundo a frequência ao pré-natal, Hospital Geral de Caxias do Sul, 1998-2004.....	33
Tabela 15- Distribuição dos nascidos vivos segundo intercorrências na gestação e uso materno de fumo e drogas, Hospital Geral de Caxias do Sul, 1998-2004.....	33

Tabela 16- Número e percentagem das principais doenças maternas durante a gestação na população do estudo, Hospital Geral de Caxias do Sul, 1998- 2004.....	34
Tabela 17- Descrição das variáveis associadas com o nascimento de recém-nascidos de muito baixo peso após a análise univariada, Hospital Geral de Caxias do Sul, 1998-2004.....	35
Tabela 18- Variáveis associadas com o nascimento de recém-nascidos de muito baixo peso após a análise multivariada, Hospital Geral de Caxias do Sul, 1998-2004.....	36
Tabela 19- Comparação entre a rede de Vermont Oxford (VON) e o Hospital Geral (HG) em relação a variáveis de intervenção e resultados no atendimento dos recém-nascidos de muito baixo peso, Hospital Geral de Caxias do Sul, 1998-2004.....	38
Tabela 20- Comparação da sobrevida dos recém-nascidos de muito baixo peso entre o NICHD ¹ , Neocosur ² , Rede Gaúcha de Perinatologia e Hospital Geral (HG) de Caxias do Sul, 1998-2004.....	41

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

%- Porcentagem

AIG- Adequado para a idade gestacional

CBO- Classificação Brasileira de Ocupações

COL- Colaboradores

CID- Classificação Internacional de Doenças

CMI- Coeficiente de Mortalidade Infantil

CPAP- *Continuous positive airway pressure*

DMH- Doença da Membrana Hialina

DBP- Displasia Bronco-pulmonar

DP- Desvio padrão

DUM- Data da última menstruação

GIG- Grande para idade gestacional

g- grama

h- horas

HV- Hemorragia ventricular

HG- Hospital Geral

IG- Idade gestacional

MI- Mortalidade infantil

N- Número

NV- Nascidos vivos

NICHD- *National Institute of Childhood and Human Development*

NEOCOSUR- Rede de Neonatologia do Cone Sul

OMS- Organização Mundial da Saúde

OR- *Odds ratio*

PN- Peso de nascimento

PIG- Pequeno para idade gestacional

RS- Rio Grande do Sul

RN- Recém-nascido

RNMBP- Recém-nascido de muito baixo peso

RUPREMA- Ruptura precoce de membranas

SSMA- Secretaria de Saúde e Meio Ambiente

SM- Salário mínimo

SINASC- Sistema de Informações sobre nascidos vivos

STORCH- Sífilis, Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalia, Herpes

SUS- Sistema Único de Saúde

UCS- Universidade de Caxias do Sul

UTI- Unidade de tratamento intensivo

UBS- Unidade básica de saúde

VON- Vermont Oxford Network

χ^2 - qui-quadrado

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	11
2. OBJETIVOS	20
2.1 Objetivo Geral.....	20
2.2 Objetivos específicos	20
3. MATERIAL E MÉTODO	21
3.1 Tipo de estudo.....	21
3.2 Local da pesquisa.....	21
3.3 Caracterização do Hospital Geral	22
3.4 População do estudo	22
3.4.1 Definição de caso / controle.....	23
3.4.2 Critérios de inclusão e exclusão.....	23
3.5 Tamanho da amostra	23
3.6 Coleta de dados	24
3.7 Variáveis do estudo.....	24
3.7.1 Variável dependente	24
3.7.2 Variáveis independentes	25
3.7.3 Variáveis de interesse	27
3.8 Análise estatística	29
3.9 Considerações éticas	30
4. RESULTADOS	31
4.1 Caracterização dos recém-nascidos do grupo controle.....	31
4.2 Caracterização dos recém-nascidos de muito baixo peso.....	31
4.3 Análise descritiva e simples.....	37
4.3.1 Variáveis maternas.....	37
4.3.2 Variáveis da gestação e do parto.....	42
4.4 Análise múltipla.....	45
5. DISCUSSÃO	47
5.1 Sobre o atendimento dos recém-nascidos de muito baixo peso.....	47
5.2 Variáveis relacionadas com o nascimento dos recém-nascidos.....	54
de muito baixo peso	54
5.2.1 Variáveis maternas.....	54
5.2.2 Variáveis da gestação e do parto.....	59
6. CONCLUSÕES	68
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	70
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	72
ANEXOS	
Anexo 1- Método de Capurro	A1
Anexo 2- Método de Ballard	A2
Anexo 3- Termo de aprovação no Hospital Geral	A3
Anexo 4- Termo de aprovação na Faculdade de Saúde Pública da USP	A4

1. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, o Brasil vem passando pelo processo de transição epidemiológica, com modificação nos padrões de morbimortalidade, com uma progressiva redução nas taxas de mortalidade e fecundidade acompanhada pelo aumento das doenças degenerativas, da obesidade e das doenças causadas pelo homem, fenômeno este característico dos países desenvolvidos¹⁹.

Neste período, as taxas de mortalidade infantil foram reduzidas pela metade no país e, em algumas regiões, a um quarto dos valores iniciais. Redução semelhante ocorreu com a desnutrição infantil. Erradicou-se a varíola, não ocorreu nenhum caso de poliomielite desde 1985 e raros casos de sarampo têm ocorrido. De modo geral, houve grande diminuição das doenças preveníveis através da vacinação. A mortalidade por gastroenterite foi reduzida em 60% e, em algumas regiões, em 90%¹⁰⁹.

Além da redução nas doenças infecciosas infantis, houve aumento da distribuição de água potável e da rede de esgoto, aumento da escolaridade da população jovem, melhora da renda nas camadas mais pobres da população, expansão da cobertura da rede básica de saúde e da assistência hospitalar, todos estes fatores contribuindo, também, para a queda da mortalidade infantil que tem ocorrido ao longo deste tempo¹⁰⁹.

Entretanto, estas modificações têm acontecido de forma heterogênea nos diferentes espaços sociais e regiões do país, exigindo análises diferenciadas para se entender a complexidade do momento atual¹⁹.

Dados sobre a mortalidade infantil em São Paulo,¹⁷² por exemplo, mostraram, no final da década de 60 e início dos anos 70, um aumento da mortalidade que esteve relacionado, entre outras causas, com o acentuado desmame precoce que ocorreu nesta época, com o conseqüente aumento das mortes por doença diarreica. Segundo VICTORA e col.¹⁵⁴, o risco de óbito por diarreia é vinte vezes maior em crianças desmamadas até dois meses de idade.

A permanência dos recém-nascidos(RN) normais em berçários, bem como a maciça propaganda dos leites em pó feita pela indústria de alimentos infantis¹⁷²

contribuiu, também, para os altos índices de desmame precoce que ocorreram na década de 70, com o conseqüente aumento transitório da mortalidade infantil.

Apesar destas variações sazonais, a tendência da mortalidade infantil no Brasil nas últimas seis décadas foi de declínio em todas as regiões brasileiras, acumulando-se, no período de 1930-1990, redução de 71% para o país como um todo, de 79% para as Regiões Sul e Sudeste e de 65% para a Região Nordeste, sendo esta região a que apresentou os maiores coeficientes de mortalidade infantil (CMI)¹⁴¹.

A queda da mortalidade vem ocorrendo em decorrência, principalmente, dos avanços na área social e as variações regionais da mortalidade infantil refletem as enormes diferenças de desenvolvimento ainda existentes em nosso país¹⁰⁹.

Dados de 2002 mostram uma mortalidade infantil de 25 por mil nascidos vivos(NV) para o Brasil, sendo de 37,6 por mil NV na Região Nordeste e de 16,0 por mil NV na Região Sul.*

No Rio Grande do Sul (RS), o CMI foi de 15,1 por mil NV em 1999 e 15,9 por mil NV em 2003, ocorrendo uma discreta piora nos últimos anos¹³⁸.

Estes indicadores estão, ainda, muito distantes daqueles verificados nos países desenvolvidos como a Suécia, que apresenta um CMI de 3 por mil NV, Alemanha e Japão de 5 por mil NV e Estados Unidos de 8 por mil NV. Em relação aos outros países da América Latina, o Brasil apresenta um CMI maior do que o da Argentina (19 por mil NV), Chile (12 por mil NV), Costa Rica (11 por mil NV) e Cuba (9 por mil NV), entre outros¹²¹.

A mortalidade infantil é composta de três componentes: o primeiro, correspondente do nascimento até o 7º dia de vida (168h), denominado de neonatal precoce; o segundo, do 8º ao 27º dia que se chama neonatal tardio; e o último, do 28º dia a 1 ano, conhecido como pós-neonatal ou infantil tardio.

Quanto mais desenvolvido é o país ou a região maior é o peso do componente neonatal, ultrapassando o componente pós-neonatal na constituição da mortalidade infantil.

* Fonte de dados www.datasus.gov.br banco de dados de mortalidade e nascidos vivos.

Isto ocorre pela diminuição mais rápida do componente pós-neonatal, que é mais fácil de ser reduzido por estar relacionado com o desenvolvimento social e econômico, sendo mais susceptível às ações preventivas.

Com a queda acentuada das taxas de mortalidade no componente pós-neonatal, aumentou a importância do componente neonatal da mortalidade cuja queda é mais lenta por ser resultante de uma estreita e complexa interação entre fatores biológicos, sociais, econômicos, políticos, demográficos e de assistência à saúde, que o tornam de mais difícil controle.

Em países desenvolvidos, 2/3 dos óbitos infantis ocorrem no primeiro mês de vida, sendo que a maioria na primeira semana de vida.

No Brasil, nas últimas décadas, este fenômeno também vem ocorrendo, a mortalidade infantil apresentou um declínio forte a partir dos anos 80, porém nessa década o componente pós-neonatal ainda foi superior ao neonatal, 27,8 por mil nascidos vivos e 20,3 por mil nascidos vivos, respectivamente. No final da década de 90 houve a inversão esperada, onde a mortalidade neonatal passou a ser quase duas vezes maior que a pós-neonatal, isto é, a mortalidade infantil em 2000 foi de 27,1 por mil nascidos vivos, sendo a neonatal de 17,3 por mil nascidos vivos e a pós-neonatal de 9,7 por mil nascidos vivos*.

A diminuição do componente pós-neonatal ocorreu em virtude de um maior acesso aos alimentos e ao saneamento básico e de algumas ações de saúde importantes como as campanhas de vacinação, que erradicaram a poliomielite e o sarampo e reduziram drasticamente outras doenças infecciosas da 1ª infância, o estímulo ao aleitamento materno, o controle da doença respiratória e a terapia de rehidratação oral e o soro caseiro, associado à melhora no nível sócio-econômico das camadas mais pobres da população.

Atualmente, 65% dos óbitos infantis ocorrem no 1º mês de vida e 51% na 1ª semana¹³⁸, fato que tem gerado numerosos estudos sobre causas e determinantes das mortes neste período^{7,14,153}.

MENEZES e col.¹⁰⁴, 1996, em Pelotas, comparando a mortalidade infantil de duas coortes de recém-nascidos com intervalo de 11 anos, verificaram que na coorte

Fonte de dados www.datasus.gov.br banco de dados de mortalidade e nascidos vivos.

de 1982 os óbitos neonatais representavam 55% dos óbitos no 1º ano de vida e na coorte de 1993 passaram a representar 68% dos falecimentos neste período.

Os principais determinantes do risco de morrer no período neonatal são o peso de nascimento (PN) e a idade gestacional (IG).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS)¹⁶², “o baixo peso ao nascer é, universalmente, e em todos os grupos populacionais, o mais importante determinante isolado das chances de um recém-nascido sobreviver e ter um crescimento e desenvolvimento normal”. Dados da OMS¹⁶² (1980) indicam que nasceram no mundo 21 milhões de crianças com baixo peso e mais de 90% destes RN nasceram nos países subdesenvolvidos.

A melhor forma de se baixar a taxa de mortalidade é pela diminuição dos nascimentos prematuros, o que contribui significativamente para a diminuição da mortalidade infantil, por meio da redução do número de casos em risco de morrer.

ARAÚJO e col.¹⁴(2000), em estudo realizado em Caxias do Sul, mostraram que 76% dos recém-nascidos que evoluíram para o óbito na 1ª semana de vida eram prematuros e o risco de morrer destes RN foi 50 vezes maior quando comparado aos recém-nascidos a termo. Dados semelhantes foram descritos por ALMEIDA⁷ (1994), em Santo André.

Além disso, a redução da taxa de prematuridade diminui o número de RN em risco de apresentarem seqüelas futuras causadas pelo nascimento prematuro e pelas inúmeras formas de tratamento atualmente existentes que, se por um lado são responsáveis pelo salvamento de inúmeras vidas, podem, também, contribuir para o surgimento das diversas alterações a que estão sujeitos estes recém-nascidos.

Entretanto, a incidência de partos prematuros e de recém-nascidos de muito baixo peso (RNMBP) vem crescendo em todo o mundo⁹⁸. De 1981 para 1998, o número de partos prematuros aumentou nos Estados Unidos 23%, estando atualmente em 11,6%, e a taxa de RNMBP aumentou 24%, passando de 1,15 para 1,43% dos nascimentos⁵.

O grupo de RNMBP representou 1,3% dos nascidos vivos no RS no ano de 2002¹³⁸.

Caxias do sul apresentou, segundo os dados da Secretaria de Saúde e Meio Ambiente (SSMA),¹³⁸ uma incidência de 1,6% de RNMBP no ano de 2003, sendo esses recém-nascidos os responsáveis por 42% de todos os óbitos infantis da cidade.

Este grupo de RN tem inúmeros problemas clínicos relacionados com o nascimento prematuro, exigindo um caro e sofisticado atendimento³⁷.

Apresentam problemas de termo-regulação, pela grande superfície corporal proporcional que possuem e pela perda insensível de líquidos pela pele. A nutrição destes bebês é dificultada pela imaturidade do aparelho digestivo e os problemas respiratórios, que antes do advento do surfactante exógeno eram causados, principalmente, pela doença da membrana hialina, atualmente, têm como seu principal representante a doença pulmonar crônica¹¹⁶.

Todos estes problemas relacionados com o nascimento prematuro são agravados pelos quadros infecciosos, que são, atualmente, a principal causa de morte dos RNMBP e estão associados à imaturidade do sistema imunológico destes RN, a longa permanência na UTI e aos inúmeros procedimentos invasivos a que são submetidos. A infecção pode ocorrer nos primeiros dias de vida resultante de fatores maternos como a corioamnionite ou ser causada por germes hospitalares, atualmente salientando-se o *Staphylococcus aureus coagulase negativo* e a *Candida albicans*⁶¹.

Nos últimos anos, a mortalidade dos RN prematuros está concentrada entre os RN com peso menor do que 1500g (RNMBP) e nos centros mais desenvolvidos ocorre, principalmente, entre os RN com peso abaixo de 1000 gramas.

São estes RNMBP, portanto, o foco da maioria dos estudos sobre mortalidade neonatal, pois, embora representem 1,3% a 1,5% dos nascidos vivos, são os responsáveis por quase 50% dos óbitos no período neonatal.

KRAMER e col.⁸⁵ descreveram como causas deste aumento de nascimentos de muito baixo peso, o aumento da proporção de mães idosas, as más condições sócio-econômicas, o comportamento de risco durante a gestação e os novos métodos de fertilização, gerando nascimentos múltiplos, com o conseqüente aumento dos partos prematuros.

Além do aumento das gestações múltiplas ocasionadas pelos tratamentos de infertilidade, que nos países em desenvolvimento, como o Brasil, é responsável somente por um pequeno número de RNMBP, contribuem para o nascimento

premature as doenças maternas pré-gestacionais, a pré-eclâmpsia, as infecções gêrito-urinárias, o baixo nível educacional da gestante, o desemprego, o hábito de fumar e o uso de drogas na gestação, a ausência de pré-natal, o parto prematuro anterior, entre outras^{5,25,39,157}.

A infecção, que é a causa mais freqüente de trabalho de parto prematuro espontâneo é, em geral, refratária ao uso de agentes tocolíticos e a gestante afetada tem um risco mais elevado de corioamnionite e infecção neonatal.

Alguns autores relatam que o tratamento com antibióticos para as gestantes infectadas oferece significantes benefícios em relação ao prolongamento da gestação⁸⁸. Entre as infecções, as mais freqüentes são as gêrito-urinárias, que exercem um papel importante no desencadeamento do parto prematuro^{88,155}.

Nos últimos anos, muitos trabalhos têm enfatizado, também, o papel da vaginose bacteriana e da doença periodontal como desencadeantes do parto prematuro. SUBTIL e col.¹⁴⁷ mostraram, em seu estudo, que gestantes em trabalho de parto prematuro apresentaram diagnóstico de vaginose bacteriana em um índice significativamente mais freqüente(13,8%) do que no grupo controle(0,0%). Outros autores⁸⁰ têm confirmado esta associação.

Em relação à doença periodontal, alguns estudos caso-controle apontam para a associação entre infecção periodontal e o aumento das taxas de partos prematuros^{74,93,119}.

Entretanto, apesar do conhecimento atual sobre os fatores relacionados com o parto prematuro, intervenções para evitar a prematuridade até o momento não têm mostrado a efetividade esperada.

A outra forma de se diminuir a mortalidade infantil é por meio da diminuição da mortalidade específica no grupo de RN de muito baixo peso, através de um caro e sofisticado atendimento neonatal. As taxas de mortalidade neste grupo de recém-nascidos variam de acordo com a qualidade do atendimento perinatal, estando ao redor de 150 por mil NV nos melhores serviços neonatais¹²⁶.

A sobrevida dos prematuros de muito baixo peso tem experimentado uma melhora significativa nas últimas décadas devida, principalmente, aos avanços da medicina perinatal e ao advento das unidades de tratamento intensivo neonatal (UTI).

A UTI neonatal surgiu nos anos 60 e, em conjunto com o desenvolvimento de novas técnicas de ventilação mecânica para recém-nascidos e com a incorporação de equipamentos de monitoramento não invasivos, contribuiu decisivamente para o enorme avanço da Neonatologia.

Nos anos 90, a introdução do corticóide prenatal e do surfactante exógeno para o tratamento da doença da membrana hialina trouxeram um outro grande avanço no atendimento dos prematuros extremos e se constituíram nos fatores de maior impacto sobre a mortalidade dos últimos 20 anos, sendo responsáveis pela diminuição de 50% da mortalidade dos RN com peso entre 1000-1499 gramas nos Estados Unidos⁵.

Nos países onde as taxas de mortalidade infantil (MI) são baixas e existe um alto desenvolvimento tecnológico, como nos Estados Unidos e Canadá⁶², a queda da mortalidade nos últimos anos tem ocorrido basicamente entre os RN de peso de nascimento menor do que 1000 gramas.

Estudo realizado na Universidade do Colorado⁶⁶ mostrou que, embora os RN com PN abaixo de 750g representassem somente 0,3% de todos os nascidos vivos, eles foram os responsáveis por 46,3% das mortes infantis. Neste mesmo estudo, a maioria dos RN com peso entre 500 e 745g sobreviveu (55,8%), sendo que a grande maioria das mortes ocorreu no primeiro dia de vida(88,5%).

Outros estudos^{34,73} têm mostrado que o limite da viabilidade tem sido transferido para idades gestacionais cada vez menores, estando este limite atualmente em 23 semanas de gestação.

JACOB⁷³ (1996) encontrou taxas de sobrevivência de 25% entre RN com idade gestacional (IG) de 23 e 24 semanas. A sobrevivência dos RN com peso entre 500 e 599g aumentou de zero, em 1980, para quase 80% em 1993, mostrando o extraordinário progresso alcançado no manejo destes RN com extremo baixo peso¹³⁵.

Entretanto, a sobrevivência de RN com peso abaixo de 500g tem aumentado muito a incidência de seqüelas neurológicas, visuais e auditivas, trazendo a tona importantes dilemas éticos^{102,136}.

Cerca de 50% dos RN com peso menor do que 1000 gramas apresentam algum tipo de comprometimento futuro, gerando a necessidade de acompanhamento multidisciplinar por muitos anos após a alta hospitalar⁴⁰.

A hemorragia ventricular (HV) é uma das causas mais freqüentes de agressão ao sistema nervoso central no período neonatal, sendo a sua incidência inversamente proporcional ao peso de nascimento e a idade gestacional do RN⁸⁶. A HV costuma iniciar ao nível da matriz germinativa subependimária, podendo progredir para o sistema ventricular e parênquima cerebral e é classificada habitualmente em quatro graus, de acordo com a localização topográfica da hemorragia¹²⁴. No grau I a HV fica restrita a matriz germinativa; no grau II ocorre HV sem dilatação ventricular; no grau III a HV se acompanha de dilatação ventricular e no grau IV se estende para o parênquima cerebral. O prognóstico está relacionado com o grau da hemorragia. Os RN com HV grau III têm significativo comprometimento cognitivo em 40% dos casos e 90% dos RN com hemorragia grau IV apresentam seqüelas neurológicas maiores.

PIECUCH¹²⁸(1997), em estudo realizado na Universidade da Califórnia, onde foram acompanhados RN menores do que 1000g durante 5 anos, comprovou que 61% destes RN tinham desenvolvimento normal após este período de acompanhamento, não apresentando nenhum déficit neurológico ou cognitivo.

WOOD e col.,¹⁶⁷(2000), estudando um grupo de 4000 RN com IG entre 20 e 25 semanas verificaram que, aos 30 meses de idade, 49% estavam normais, 23% apresentavam déficits maiores(paralisia cerebral, retardo mental, surdez, cegueira) e 25% apresentavam déficits menores (alterações de tônus, alterações visuais leves, sinais neuromotores).

VOHR e col.,¹⁵⁸(2000), acompanhando RN com idade gestacional média de 26 semanas, encontraram uma sobrevida de 63%. Estes RN foram avaliados aos 18 meses, verificando-se 25% de RN com exame neurológico anormal.

LORENZ⁹⁴, estudando RN com idade gestacional entre 22 e 26 semanas encontrou 20% de RN com déficit mental e 15% com paralisia cerebral.

Em outro estudo, MENT e col.¹⁰⁶ verificaram que 50% dos RN com peso de nascimento menor do que 1000 gramas estavam freqüentando uma classe especial aos 8 anos de idade.

Todos estes estudos mostram que, mesmo com a mais sofisticada tecnologia, persiste a impossibilidade de se saber o prognóstico de cada recém-nascido de forma individual, pois as evidências científicas demonstram o mesmo nível de risco de incapacidade neurológica ou desenvolvimento normal para os RN que sobreviveram.

Em Caxias do Sul¹⁴, a mortalidade dos RNMBP, que estava em 43% dos NV em 1995, declinou para 31% dos NV em 2001, basicamente devido à melhora dos cuidados em UTI e à introdução de práticas de comprovada eficácia, como a administração de corticóide à gestante, com o objetivo de induzir a maturação pulmonar no parto prematuro, a disseminação do uso do surfactante exógeno visando diminuir a mortalidade pela doença da membrana hialina e o melhor controle da infecção hospitalar. Dados semelhantes têm sido encontrados em outros estudos realizados em diversos países^{42,60,134}.

Entretanto, taxas de óbitos de 30% dos NV ainda estão muito distantes das taxas atingidas por países desenvolvidos, que apresentam uma mortalidade de 15% para este grupo de RNMBP⁶⁹, sendo, por isso, importante a realização de estudos regionais visando identificar características peculiares da população e do atendimento à gestante e trazendo subsídios para o estabelecimento de políticas de saúde mais adequadas para este grupo de gestantes de risco e RNMBP.

Neste sentido, é fundamental um melhor conhecimento sobre os fatores de risco relacionados com o nascimento de RNMBP em nossa região, assim como a avaliação dos cuidados recebidos por estes RN durante a internação hospitalar e os seus índices de mortalidade.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Identificar os fatores de risco associados ao nascimento de recém-nascidos de muito baixo peso em uma população de baixa renda da Região Sul do Brasil.

2.2 Objetivos específicos

- Conhecer as características dos RNMBP atendidos no Hospital Geral de Caxias do Sul.
- Caracterizar a população de RNMBP quanto às principais doenças durante a internação, quanto ao índice de mortalidade hospitalar e quanto às causas de óbito.
- Identificar os fatores de risco relacionados com o nascimento de RNMBP.

3. MATERIAL E MÉTODO

3.1 Tipo de estudo

É um estudo caso-controle de base hospitalar, cujos casos e controles nasceram entre março de 1998 e dezembro de 2004 no Hospital Geral de Caxias do Sul, RS, Brasil.

3.2 Local da pesquisa

Este trabalho foi realizado na cidade de Caxias do Sul, localizada na Região Nordeste do estado do Rio Grande do Sul, a 800 metros do nível do mar e distante 120 km de Porto Alegre, capital do Estado.

Caxias do Sul foi colonizada por imigrantes italianos há 130 anos e possui um clima bastante úmido, com grandes variações de temperatura, próximas a zero grau no inverno e a 30 graus no verão.

A população atual, segundo o último censo, é de 360.000 habitantes. É o segundo pólo metal-mecânico do país, apresentando uma renda per capita de US\$ 8.800 dólares por ano. Com um PIB de 3,2 bilhões de dólares é a terceira cidade do estado em arrecadação.

A maior parte desta riqueza é gerada pela indústria (78,5%), seguindo-se o comércio (19%) e a agricultura (2,5%). Entretanto, apesar do desenvolvimento econômico, existe um grande desequilíbrio na distribuição de renda, com 30% da população vivendo em favelas.

Em relação à saúde pública a cidade possui uma boa rede de atendimento em nível primário, com 38 unidades básicas de saúde (UBS), pronto atendimento funcionando 24 horas por dia, onde são realizados exames laboratoriais e radiológicos, apresentando também no local uma central de leitos que organiza as baixas hospitalares pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Para o atendimento secundário a cidade possui dois locais, sendo um destes o ambulatório da Universidade de Caxias do Sul (UCS).

A rede hospitalar é constituída por seis hospitais, sendo quatro privados, um que atende pacientes do SUS e convênios e o Hospital Geral (HG) que atende pacientes exclusivamente do SUS.

3.3 Caracterização do Hospital Geral

O Hospital Geral é um hospital do governo do Estado do RS e desde a sua inauguração em março de 1998, através de um convênio do governo com a Universidade de Caxias do Sul, é administrado pela UCS, tornando-se o hospital escola da Faculdade de Medicina desta Universidade.

O Hospital Geral possui residência médica nas áreas de Pediatria, Ginecologia e Obstetrícia, Clínica Médica e Cirurgia Geral. Apresenta 250 leitos e presta atendimento somente a pacientes dependentes exclusivamente do SUS, sendo o hospital de referência para os 50 municípios da região Nordeste do Estado.

A maternidade atende, em média, 160 partos por mês, o que representa 50% de todos os nascimentos do SUS da cidade. Apesar de ser um hospital de referência para as gestantes de risco da região Nordeste do Estado, apresenta um índice de cesarianas relativamente baixo, de 24%. O hospital possui o título de Hospital Amigo da Criança.

A UTI neonatal, local onde foi realizado o estudo, tem capacidade para 25 recém-nascidos, sendo que 40% dos leitos são ocupados por pacientes oriundos de outros municípios. A sua mortalidade geral é de 8% e são internados, em média, 420 pacientes por ano, sendo que 58% são prematuros.

3.4 População do estudo

Esta pesquisa foi desenvolvida na maternidade e unidade de tratamento intensivo neonatal do Hospital Geral de Caxias do Sul, RS, Brasil, no período de março de 1998 a dezembro de 2004.

A amostra do estudo foi constituída por 600 recém-nascidos, sendo 200 no grupo casos e 400 no grupo controles. Todos os RN preencheram os critérios de inclusão e exclusão no estudo.

3.4.1 Definição de caso / controle

O grupo de casos foi constituído por todos os recém-nascidos com peso de nascimento entre 500 e 1499 gramas.

O grupo de controles foi constituído por recém-nascidos com peso de nascimento entre 3000 e 3999 gramas, nascidos no mesmo dia do caso. Foram selecionados, por sorteio, dois controles para cada caso identificado.

3.4.2 Critérios de inclusão e exclusão

No estudo foram incluídos os recém-nascidos de gestação única, cujas mães não freqüentaram o pré-natal ou fizeram as consultas da gestação, exclusivamente, na rede pública de saúde e que durante o período gestacional e de parto, residiram no município de Caxias do Sul (RS), tendo o nascimento ocorrido no Hospital Geral de Caxias do Sul.

Foram excluídos os recém-nascidos com peso ao nascer entre 1500 e 2999 gramas e igual ou maior do que 4000 gramas e as gestantes que realizaram o pré-natal fora da rede pública.

3.5 Tamanho da amostra

A amostra foi estimada baseando-se nos seguintes parâmetros: um erro tipo I (alfa) máximo de 5%, um poder estatístico mínimo de 80% e uma razão caso:controle de 1:2. Na tabela abaixo visualizam-se as diversas estimativas de acordo com possíveis variações na *Odds Ratio* estimada.

Exposição entre controles	OR	n mínimo		n + 40%*		Total
		Co	Ca	Co	Ca	
10%	2,5	242	121	339	169	508
5%	3,0	282	141	395	197	592
2,5%	4,5	246	123	344	172	516

n: tamanho da amostra, OR: odds ratio, Co: controle, Ca: caso

* aumento para possibilitar o ajuste de fatores de confusão e potencial interação em modelos de regressão múltipla.

Deste modo, considerando os aspectos estatísticos e logísticos envolvidos optou-se por selecionar 200 casos e 400 controles.

3.6 Coleta de dados

As informações utilizadas neste estudo foram obtidas nos prontuários das gestantes e dos recém-nascidos e digitadas em um banco de dados do programa Epi-info 6.0 ⁴⁶

O controle de qualidade da entrada dos dados foi realizado por seleção aleatória de 15% da amostra para conferência com os dados informados nos questionários de coleta.

3.7 Variáveis do estudo

3.7.1 Variável dependente

Peso ao nascer do recém-nascido.

3.7.2 Variáveis independentes

Neste estudo, as variáveis independentes foram agrupadas em variáveis maternas e relacionadas à gestação e ao parto, conforme descrito abaixo:

Em relação às **variáveis maternas**, foram analisadas a idade e escolaridade materna, tipo de união conjugal, ocupação da mãe, renda familiar total e renda *per capita*, a história reprodutiva com o número de gestações, abortos, natimortos, partos prematuros anteriores e a história de um filho anterior de baixo peso.

A variável **idade materna** foi registrada em anos completos e agrupada em classes etárias de: menor de 20 anos (mães adolescentes), 20 a 34 anos (idade ideal para a reprodução) e 35 e mais anos (mães idosas).

A variável **escolaridade materna** foi categorizada em: nenhuma, 1º grau incompleto, 1º grau completo, 2º grau incompleto, 2º grau completo, superior incompleto e superior completo. Em algumas análises utilizou-se variável dicotômica entre ser alfabetizada ou não, considerando-se como não alfabetizada a categoria nenhuma e como alfabetizada as demais categorias.

A variável **relação conjugal** foi agrupada em: com companheiro fixo (união conjugal estável) e sem companheiro fixo.

Para classificar a **ocupação materna** utilizou-se a Classificação Brasileira de Ocupações (CBO-2002) do Ministério do Trabalho e Emprego. A CBO é composta por 10 grandes grupos agregados por nível de competência e similaridade nas atividades executadas. Além dos 10 grandes grupos, possui 47 sub-grupos principais, 192 sub-grupos, 596 grupos de base e 2422 ocupações. Optou-se neste estudo por classificar as ocupações entre os 10 grandes grupos, a seguir relacionados:

- Grupo 0- Forças armadas, policiais e bombeiros militares.
- Grupo 1- Membros superiores do poder público, dirigentes de organizações de interesse público e de empresas e gerentes.
- Grupo 2- Profissionais das ciências e das artes.
- Grupo 3- Técnicos de nível médio.
- Grupo 4- Trabalhadores de serviços administrativos.
- Grupo 5- Trabalhadores dos serviços, vendedores do comércio em lojas e mercados.
- Grupo 6- Trabalhadores agropecuários, florestais, da caça e pesca.
- Grupo 7- Trabalhadores da produção de bens e serviços industriais- trabalham em

todas as fases do processo de produção.

- Grupo 8- Trabalhadores da produção de bens e serviços industriais- operadores de máquinas.
- Grupo 9- Trabalhadores de manutenção e reparação.

A **renda familiar** foi a soma dos rendimentos dos componentes do grupo familiar. A **renda per capita** foi calculada levando-se em consideração o total da renda familiar dividida pelo número de membros da família, sendo transformada em salário mínimo do ano correspondente ao nascimento da criança.

Foi obtida a renda média, em salário mínimo (SM), para comparação entre os grupos de casos e controles. Para algumas análises, optou-se por dividir a renda *per capita* nas seguintes faixas de salário mínimo:

- 0,1 a < 0,5 SM
- 0,5 a < 1,0 SM
- 1,0 a < 1,5 SM
- 1,5 a < 2,0 SM
- 2,0 a < 2,5 SM
- 2,5 a < 3,0 SM
- 3,0 e mais SM

A variável **número de gestações** foi agrupada em duas categorias: de uma a três gestações e quatro ou mais gestações.

Em relação à **história genésica** esta foi subdividida em presença ou não de **aborto anterior**, presença ou não de **natimorto anterior** e presença ou não de **prematureo anterior**. Pesquisou-se, também, se ocorreram nascimentos anteriores de **filhos com baixo peso ao nascer** (PN menor do que 2500 gramas).

As **variáveis relacionadas à gestação e ao parto** estudadas foram o número de consultas de pré-natal, as doenças maternas, hospitalização materna na gestação, o uso de fumo e drogas e a ruptura precoce de membranas (Ruprema).

O **número de consultas de pré-natal** foi agrupado em nenhuma consulta, uma a cinco consultas e seis ou mais consultas.

Na variável **doenças maternas** foram incluídas todas as doenças maternas prévias à gravidez com repercussão sobre a gestação e as doenças desenvolvidas durante a gestação. Para a análise estatística foi usada a variável dicotômica presença ou não de doenças na gestação.

Em relação à **hospitalização materna durante a gestação**, apesar do tempo de internação e do número de vezes que a gestante possa ter sido internada durante a gravidez interferir no prognóstico do RN, optou-se por analisar apenas a ocorrência ou não de internação da mãe.

É conhecido que os malefícios do **uso do fumo e das drogas** durante a gestação são dependentes da quantidade de cigarros ou droga utilizados.

Infelizmente, o questionário não contemplou esta particularidade e permitiu apenas uma análise dicotômica, fumante ou não fumante e usuária de drogas ou não.

Foi considerada **ruptura precoce de membranas** quando esta ocorreu mais de 24 horas antes do parto.

3.7.3 Variáveis de interesse

Estas variáveis foram utilizadas com o objetivo de descrever melhor os casos e controles do estudo, não tendo sido incluídas na análise simples e múltipla.

As variáveis deste grupo são: a idade gestacional, o peso de nascimento, o sexo do RN, o tipo de parto, a apresentação fetal, o Apgar no 1º e 5º minuto, a necessidade de reanimação em sala de parto, a administração de corticóide pré-natal, o uso de surfactante, o uso de oxigênio, a ventilação mecânica e pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP), as doenças do RN durante a internação, o tempo de internação, o óbito do RN e a causa do óbito.

A **idade gestacional** considerada foi, preferencialmente, obtida pela avaliação obstétrica, por meio da data da última menstruação (DUM) e ecografia obstétrica precoce. Nos casos em que não foi possível a avaliação obstétrica, a idade gestacional foi calculada pelos métodos de Capurro(Anexo 1) ou Ballard (Anexo 2). Ela foi categorizada em: menor do que 28 semanas, de 28 a 31 semanas, de 32 a 36 semanas e de 37 a 41 semanas.

O **peso de nascimento** foi utilizado para a obtenção de médias e desvios-padrão. Para os cálculos do coeficiente de mortalidade de recém-nascidos por peso entre as crianças com PN menor que 1500 gramas, este foi subdividido em faixas de 100 gramas.

Para classificar os recém-nascidos relacionando o peso de nascimento com a idade gestacional, utilizou-se as curvas de Lubchenco e col⁹⁵. A opção por esta curva no lugar das curvas nacionais ocorreu pelo fato de ser a mais utilizada em trabalhos nacionais e estrangeiros, facilitando a comparação dos resultados obtidos. Foram definidos como:

- RN pequenos para a idade gestacional (PIG)- todos os RN com PN abaixo do percentil 10 para a idade gestacional na curva de crescimento;
- RN adequados para a idade gestacional (AIG)- os RN cujo o peso de nascimento encontrava-se entre o percentil 10 e 90 na curva de crescimento;
- RN grande para a idade gestacional (GIG)- quando o PN encontrava-se acima do percentil 90 para determinada idade gestacional na curva de crescimento.

O **tipo de parto** foi definido como transvaginal, incluindo-se os partos normais e por fórceps, e por cesariana. Na **apresentação fetal** no momento do parto levou-se em consideração apenas as situações cefálica e pélvica.

Em relação ao **Apgar no 1º e 5º minuto** categorizou-se em: de zero a três e de quatro a dez.

Para classificar a **necessidade de reanimação neonatal em sala de parto** foram utilizados os critérios da Sociedade Brasileira de Pediatria²⁷ que são: Não reanimado, quando não foi utilizada nenhuma manobra de reanimação ou foi usado apenas oxigênio inalatório, necessidade de ambú e máscara, necessidade de intubação endotraqueal, necessidade de massagem cardíaca, necessidade de drogas vasoativas. Em algumas análises optou-se por uma análise dicotômica entre ter sido reanimado, por qualquer uma das formas de reanimação, ou não.

Em relação ao **uso de corticóide na gestação** foi investigado se as gestantes em trabalho de parto prematuro receberam ou não a medicação.

Nos recém-nascidos do grupo de muito baixo peso foi verificada a utilização ou não de **surfactante pulmonar**, sem levar em consideração tempo e dose.

Para as variáveis **oxigênio, ventilação mecânica e CPAP** verificou-se a utilização ou não de cada uma delas e número de dias de uso, quando o procedimento foi necessário.

Como os RN de muito baixo peso têm alta mortalidade e morbidade estudou-se o **tempo de internação**, em dias, e as **doenças ocorridas nestes recém-nascidos durante a hospitalização**.

Nos RN que evoluíram para o **óbito** durante a internação procurou-se identificar a **causa básica e a causa imediata do óbito**, sendo a causa básica classificada de acordo com a definição da Classificação Internacional de Doenças (CID 10)¹²²: “Causa básica de óbito é a doença ou lesão que iniciou a cadeia de acontecimentos patológicos que conduziram diretamente à morte”. Considerou-se como causa imediata do óbito a doença que contribuiu diretamente para a morte do RN.

3.8 Análise estatística

A análise das informações obtidas foi realizada no programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*), versão 12.0.

Os achados foram apresentados em gráficos e/ou tabelas, caracterizando o perfil da amostra estudada.

Para verificar a presença ou não de associação entre as variáveis independentes e o desfecho estudado estimou-se a *Odds Ratio* bruta e ajustada para cada associação de interesse.

Desta forma, na análise simples, foi aplicado o teste t de Student para as variáveis contínuas e o teste qui-quadrado (χ^2) para as variáveis dicotômicas.

A análise múltipla, visando à identificação de possíveis vieses de confusão, foi realizada através da regressão logística não-condicional, pelo método Enter, que inclui simultaneamente todas as variáveis no modelo.

Os critérios de seleção das variáveis para o modelo de regressão logística envolveram a significância estatística ($p < 0,05$) na análise simples e/ou a relevância clínico-epidemiológica da variável mediante o conhecimento vigente.

3.9 Considerações éticas

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ensino e Pesquisa do Hospital Geral de Caxias do Sul (Anexo 3) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (Anexo 4).

4. RESULTADOS

4.1 Caracterização dos recém-nascidos do grupo controle

Os recém-nascidos do grupo controle apresentaram uma média de peso ao nascer de 3374 gramas (DP=259g) e uma idade gestacional média de 39,2 semanas (DP=1,1), com a menor IG encontrada de 35 semanas e a maior de 42 semanas. Sete RN desta população (1,8%) tiveram IG menor do que 37 semanas (prematturos).

Houve predominância do sexo masculino (57%) e a grande maioria destes RN foram AIG (86,8%), sendo que 13,2% foram considerados grandes para a idade gestacional.

O tipo de parto predominante foi o parto normal (77,5%), com uma frequência de cesarianas de 22,5%. A média do Apgar no 1º minuto foi de oito e no 5º minuto nove e somente 7% dos RN necessitaram de algum tipo de reanimação em sala de parto.

Não foi constatado nenhum óbito ou doença entre os RN deste grupo.

4.2 Caracterização dos recém-nascidos de muito baixo peso

Os recém-nascidos de muito baixo peso apresentaram uma média de peso ao nascer de 1114 gramas (DP=274g) e uma idade gestacional média de 30,4 semanas (DP= 2,89).

Houve predomínio do sexo masculino (52,5%) e do parto normal (51%) entre estes RN. A apresentação fetal no momento do parto foi, em sua maioria, cefálica sendo que a apresentação pélvica ocorreu em 18,5% dos casos.

O corticosteróide, recomendado em gestantes em trabalho de parto prematturo com o objetivo de amadurecimento do pulmão fetal, foi utilizado pelo obstetra em 46,8 % dos casos.

Em relação às condições de nascimento, pode-se observar que um terço dos RN nasceram com um Apgar abaixo de quatro e 55,6% necessitaram de algum tipo de reanimação em sala de parto, além de oxigênio inalatório (tabela 1).

Tabela 1: Distribuição dos recém-nascidos de muito baixo peso segundo a escala de Apgar e a necessidade de reanimação em sala de parto, Hospital Geral de Caxias do Sul, 1998-2004.

Variáveis	Número	Porcentagem
Apgar 1º minuto		
0-3	66	33,0
4-10	134	67,0
Apgar no 5º minuto		
0-3	16	8,0
4-10	184	92,0
Reanimação em sala de parto*		
Sim	105	55,6
Não	84	44,4

*excluídos 11 casos sem informação sobre a reanimação

Durante a internação, 63,8% dos RN utilizaram surfactante pulmonar para tratamento da doença da membrana hialina e 67,4% necessitaram de ventilação mecânica.

As tabelas 2, 3 e 4 contêm os dados sobre a mortalidade destes RN estratificados pelo peso de nascimento e idade gestacional. Nestas tabelas observa-se que a mortalidade ainda é muito alta entre os RN com menos de 800 gramas e idade gestacional abaixo de 28 semanas de gestação.

O limite da viabilidade dos RN do estudo foi de 600 gramas e 26 semanas de idade gestacional. A mortalidade dos RN com peso menor do que 1000 gramas foi de 68,8% e dos RN com 1000 gramas ou mais foi de 16,5%.

Quase metade destes RN (45,5%) foi classificado como pequeno para a idade gestacional, segundo as curvas de LUBCHENCO⁹⁵.

Tabela 2: Número total de recém-nascidos de muito baixo peso, número e percentagem de óbitos segundo o peso de nascimento, Hospital Geral de Caxias do Sul, 1998-2004.

Peso de nascimento(gramas)	Nº total	Óbito	
		Nº	%
500-599	7	7	100
600-699	12	11	91,6
700-799	17	14	82,3
800-899	14	5	35,7
900-999	11	5	45,4
1000-1099	29	11	37,9
1100-1199	18	6	33,3
1200-1299	27	3	11,1
1300-1399	26	2	7,7
1400-1499	39	1	2,6
Total	200	65	32,5

Tabela 3: Número total de recém-nascidos de muito baixo peso, número e percentagem de óbitos segundo grupo peso de nascimento, Hospital Geral de Caxias do Sul, 1998-2004.

Grupo peso de nascimento(g)	Nº total	Óbito	
		Nº	%
500-749	29	25	86,2
750-999	32	17	53,1
1000-1249	58	19	32,7
1250-1499	81	4	4,9
Total	200	65	32,5

Tabela 4: Número total de recém-nascidos de muito baixo peso, número e percentagem de óbitos segundo a idade gestacional, Hospital Geral de Caxias do Sul, 1998-2004.

Idade gestacional(semanas)	Nº total	Óbito	
		Nº	%
< 28	30	22	73,3
28-31	90	31	34,4
32-36	75	12	16,0
37-41	5	0	0
Total	200	65	32,5

O tempo médio da internação dos RNMBP que faleceram foi de 11,6 dias e dos RNMBP que sobreviveram foi de 49,3 dias. A média de permanência dos recém-nascidos que sobreviveram, estratificada pelo peso, foi de 81,5 dias nos RN com PN entre 500-749g, 74,2 dias nos RN com peso de 750 a 999g, 59,8 dias nos RN com peso entre 1000-1249g e 38,4 dias nos RN com peso entre 1250-1499 gramas.

As principais doenças apresentadas pelos RNMBP durante a internação podem ser visualizadas na tabela 5.

As afecções pulmonares foram as doenças mais freqüentes nestes RN, predominando a doença da membrana hialina. Entre as infecções, houve predomínio da septicemia, diagnosticada por hemocultura positiva e da enterocolite necrosante. Verificou-se, ainda, a ocorrência de quatro casos de sífilis, três casos de toxoplasmose e três casos de AIDS entre estes RN.

Tabela 5: Principais doenças dos recém-nascidos de muito baixo peso durante a internação hospitalar, Hospital Geral de Caxias do Sul, 1998-2004.

Doenças	Número	Porcentagem
Pulmonares*	164	82,0
Membrana hialina	135	67,5
Displasia bronco-pulmonar	26	13,0
Taquipneia transitória do RN	22	11,0
Outras doenças pulmonares	23	11,5
Infecções	88	44,0
Septicemia	53	26,5
Enterocolite necrosante	25	12,5
STORCH**	10	5,0
Hemorragia intra-ventricular	27	13,5
Malformações	18	9,0

* Alguns recém-nascidos apresentaram mais do que uma doença pulmonar

** STORCH: sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalia, herpes

Na tabela 6 visualiza-se a causa básica de óbito dos 65 recém-nascidos que faleceram. Entre as infecções maternas encontrou-se 5 casos de infecção urinária, 5 casos de corioamnionite, 1 caso de sífilis e 1 caso de AIDS. Em relação à hipertensão materna foram considerados em conjunto os casos de pré-eclâmpsia e hipertensão prévia à gestação.

Tabela 6: Causa básica de óbito dos recém-nascidos de muito baixo peso que faleceram durante a internação, Hospital Geral de Caxias do Sul, 1998- 2004.

Causa básica do óbito	Número	%
Hipertensão materna	23	35,3
Infecções maternas	12	18,5
Prematuridade*	12	18,5
Descolamento prematuro de placenta	6	9,2
Ruprema** > 24 horas antes do parto	6	9,2
Mãe usuária de drogas	3	4,6
Malformações do RN	3	4,7
Total	65	100

*Prematuridade foi considerada causa básica somente quando não havia uma causa evidente para o desencadeamento do trabalho de parto prematuro.

**Ruptura precoce de membranas

Na tabela 7 pode-se visualizar as causas imediatas do óbito dos 65 RNMBP que faleceram. Entre as infecções predominaram a septicemia e a enterocolite necrosante e entre as patologias pulmonares as mais frequentes foram a hemorragia pulmonar e a doença da membrana hialina.

Tabela 7: Causa imediata do óbito dos recém-nascidos de muito baixo peso que faleceram durante a internação, Hospital Geral de Caxias do Sul, 1998-2004.

Causa imediata do óbito	Número	%
Infecção	34	52,3
Patologias pulmonares	10	15,4
Prematuridade extrema	8	12,3
Hemorragia intra-ventricular	6	9,2
Asfixia perinatal	4	6,1
Malformações	3	4,7
Total	65	100

4.3 Análise descritiva e simples

4.3.1 Variáveis maternas

Na tabela 8 observa-se a distribuição da população de casos e controles segundo a idade materna. A média de idade das mães dos casos foi de 26,3 anos (DP=7,41) e das mães dos controles de 25,1 anos (DP=6,43), diferença sem significância estatística($p=0,05$).

Tabela 8: Distribuição dos recém-nascidos casos e controles segundo a idade materna, Hospital Geral de Caxias do Sul, 1998-2004.

Idade (anos)	Casos	Controles
	Nº (%)	Nº (%)
<20*	46 (23,0)	82 (20,5)
20-34	116 (58,0)	284 (71,0)
35 e mais	38 (19,0)	34 (8,5)
Total	200 (100)	400 (100)

* gestantes adolescentes

As mães adolescentes, quando comparadas com as mães de 20 anos ou mais, não se constituíram em risco para o nascimento de RNMBP. Entretanto, as gestantes com 35 anos ou mais, após a análise simples, apresentaram associação com o nascimento de RNMBP, com uma OR bruta de 2,52 (IC95%=1,53-4,15).

Na tabela 9 visualizam-se os dados sobre o grau de instrução das mães dos RN casos e controles. Nesta tabela pode-se observar que mais do que 60% das gestantes possuíam apenas o primeiro grau incompleto. Verifica-se, também, uma frequência três vezes maior de mães analfabetas no grupo de casos em comparação com os controles. Quando se comparou ser ou não ser alfabetizada entre os casos e controles encontrou-se diferença significativa entre os dois grupos, com uma OR bruta de 4,08 (IC95%= 1,01-16,50).

Tabela 9: Distribuição dos nascidos vivos entre casos e controles, segundo o grau de instrução da mãe, Hospital Geral de Caxias do Sul, 1998-2004.

Grau de instrução materno	Casos*	Controles**
	Nº (%)	Nº (%)
Nenhum	6 (3,0)	3 (0,8)
1º grau incompleto	129 (65,1)	247 (62,5)
1º grau completo	29 (14,6)	62 (15,7)
2º grau incompleto	16 (8,1)	38 (9,6)
2º grau completo	16 (8,1)	37 (9,4)
Superior incompleto	2 (1,1)	5 (1,3)
Superior completo	-	3 (0,7)
Total	198 (100)	395 (100)

* excluídos 2 casos sem informação sobre o grau de instrução da mãe

** excluídos 5 casos sem informação sobre o grau de instrução da mãe

Em relação à situação conjugal, observou-se que no grupo de mães dos RN de muito baixo peso houve um maior número de mães sem companheiro fixo (23%) do que no grupo controle (13,3%), diferença que se mostrou estatisticamente significativa, com uma OR bruta de 1,94(IC95%=1,25-3,02). (Gráfico 1)

Gráfico 1: Distribuição percentual dos nascidos vivos entre casos e controles, segundo o tipo de união conjugal, Hospital Geral de Caxias do Sul, 1998-2004.

A distribuição dos casos e controles, segundo a ocupação materna, de acordo com a CBO-2002, pode ser visualizada na tabela 10. Acrescentou-se nesta tabela as mães sem ocupação (do lar), que foram a grande maioria. Entre os grupos da classificação de ocupações houve o amplo predomínio, entre os casos e controles, do grupo 5, que engloba os trabalhadores dos serviços, vendedores do comércio em lojas e mercados.

Tabela 10: Distribuição dos casos e controles, segundo a ocupação materna e de acordo com a Classificação Brasileira de Ocupações(CBO-2002), Hospital Geral de Caxias do Sul, 1998-2004.

Ocupação materna	Casos*	Controles**
CBO-2002	Nº (%)	Nº (%)
Do lar	132 (68,4)	267 (67,6)
Grupo 1	3 (1,5)	1 (0,3)
Grupo 2	2 (1,0)	2 (0,5)
Grupo 3	-	2 (0,5)
Grupo 4	8 (4,1)	28 (7,1)
Grupo 5	45 (23,5)	85 (21,5)
Grupo 6	3 (1,5)	10 (2,5)
Total	193 (100)	395 (100)

* excluídos 7 casos sem informação sobre a ocupação materna

** excluídos 5 casos sem informação sobre a ocupação materna

Na tabela 11 observa-se a distribuição dos casos e controles segundo a renda *per capita*. Comparando-se os dois grupos em relação à renda não houve diferença estatisticamente significativa, embora os resultados mostrassem uma significância limítrofe ($P=0,054$).

Entretanto, quando se comparou o grupo de menor renda ($< 0,5$ SM) com o grupo de pessoas que receberam 0,5 SM ou mais, verificou-se existir uma

associação, estatisticamente significativa, da baixa renda *per capita* com o nascimento de RNMBP (OR bruta= 1,72 ; IC95%= 1,07-2,75).

Tabela 11: Distribuição da população de casos e controles segundo a renda *per capita*, em salário mínimo, Hospital Geral de Caxias do Sul, 1998-2004.

Renda <i>per capita</i> (salário mínimo)	Casos* Nº (%)	Controles** Nº (%)
0,1 a < 0,5	39 (24,5)	51 (15,9)
0,5 a < 1,0	57 (35,8)	123 (38,3)
1,0 a < 1,5	30 (18,9)	75 (23,4)
1,5 a < 2,0	17 (10,7)	36 (11,2)
2,0 a < 2,5	7 (4,4)	15 (4,7)
2,5 a < 3,0	5 (3,1)	12 (3,7)
3,0 e mais	4 (2,6)	9 (2,8)
Total	159 (100)	321 (100)

* excluídos 41 casos sem informação sobre a renda familiar

** excluídos 79 controles sem informação sobre a renda familiar

Na tabela 12 visualiza-se a distribuição das mães segundo o número de gestações e a presença de abortos, natimortos e prematuros anteriores. Pode-se verificar nesta tabela que a história de abortos, natimortos e prematuros anteriores apresentou relação significativa com o nascimento de RNMBP.

O número médio de gestações entre as mães do grupo de casos foi de 2,6 e entre as mães do grupo controle foi de 2,4 gestações, não havendo diferença estatística entre os grupos (P=0,18).

Tabela 12: Distribuição das mães segundo o número de gestações, presença de abortos, natimortos e prematuros anteriores, Hospital Geral de Caxias do Sul, 1998-2004.

Variáveis maternas	Casos Nº (%)	Controles Nº (%)	OR bruta (IC 95%)	P*
Número de gestações				
1 a 3 (ref.)	150 (75,4)	319 (79,8)	1	
4 e mais	49 (24,6)	81 (20,2)	1,28 (0,85-1,92)	0,18
Abortos anteriores				
Sim	41 (20,6)	49 (12,2)	1,85 (1,17-2,93)	0,007
Não (ref.)	158 (79,4)	351 (87,8)	1	
Natimortos anteriores				
Sim	8 (4,0)	4 (1,0)	4,16 (1,24-14,01)	0,01
Não (ref.)	190 (96,0)	396 (99,0)	1	
Prematuros anteriores				
Sim	26 (13,1)	22 (5,5)	2,59 (1,43-4,71)	0,001
Não (ref.)	172 (86,9)	378 (94,5)	1	

excluídos os casos sem informação

* valor de p corresponde ao teste qui-quadrado

Neste estudo foi pesquisado também, entre as mães que possuíam outros filhos, se havia um filho anterior com baixo peso ao nascer. Verificou-se que, no grupo dos casos, a presença de um filho anterior com baixo peso foi três vezes mais freqüente do que no grupo controle, diferença estatisticamente significativa (tabela 13).

Tabela 13: Número, percentagem e o *Odds ratio* (OR) de casos e controles, segundo a presença de um RN anterior com baixo peso, Hospital Geral de Caxias do Sul, 1998-2004.

História de RN com baixo peso anterior	Casos Nº (%)	Controles Nº (%)	OR bruta (IC95%)	P*
Sim	49 (43,4)	36 (14,5)	4,53 (2,71-7,56)	< 0,0001
Não (ref.)	64 (56,6)	213 (85,5)	1	
Total	113 (100)	249 (100)		

excluídas as primigestas e os casos sem informação

* valor de p corresponde ao teste qui-quadrado

4.3.2 Variáveis da gestação e do parto

As mães dos recém-nascidos de muito baixo peso realizaram em média quatro consultas durante a gestação, enquanto as gestantes dos recém-nascidos do grupo controle fizeram 6,5 consultas em média ($p < 0,001$).

Na tabela 14 visualiza-se a distribuição das gestantes segundo o número de consultas de pré-natal realizadas nos dois grupos do estudo. Nesta tabela pode-se observar um grande número de gestantes sem nenhuma consulta de pré-natal no grupo dos recém-nascidos de muito baixo peso (18,5%), enquanto que no grupo controle somente 3,3% das gestantes não fizeram o pré-natal. Esta diferença foi estatisticamente significativa apresentando uma *Odds Ratio* bruta de 6,6 (IC 95%= 3,4-12,7) e um valor de $p < 0,001$.

Tabela 14: Distribuição das gestantes dos grupos de casos e controles, segundo a frequência ao pré-natal, Hospital Geral de Caxias do Sul, 1998-2004.

Número de Consultas	Casos*	Controles
	N (%)	N (%)
Nenhuma	36 (18,5)	13 (3,3)
1 a 5	106 (54,3)	118 (30,1)
6 e mais	53 (27,2)	261 (66,6)
Total	195 (100)	400 (100)

*excluídos cinco casos sem informação

As intercorrências na gestação e o uso materno de fumo e drogas durante a gravidez podem ser visualizados na tabela 15.

Tabela 15: Distribuição dos nascidos vivos segundo intercorrências na gestação e uso materno de fumo e drogas, Hospital Geral de Caxias do Sul, 1998-2004.

Variáveis	Casos Nº (%)	Controles Nº (%)	OR bruta (IC 95%)	P*
Doenças na gestação				
Sim	121 (60,5)	122 (30,5)	3,49 (2,44-4,97)	<0,0001
Não (ref.)	79 (39,5)	278 (69,5)	1	
Internação materna				
Sim	68 (34,5)	12 (3,0)	17,04 (8,94-32,49)	<0,0001
Não (ref.)	129 (65,5)	388 (97,0)	1	
Ruprema** > 24 h				
Sim	32 (16,0)	2 (0,5)	37,90 (8,98-159,9)	<0,0001
Não (ref.)	168 (84,0)	398 (99,5)	1	
Drogas na gestação				
Sim	11 (5,5)	9 (2,3)	2,52 (1,03-6,20)	0,03
Não (ref.)	189 (94,5)	391 (97,7)	1	
Fumo na gestação				
Sim	40 (20,1)	56 (14,0)	1,54 (0,98-2,41)	0,055
Não (ref.)	159 (79,9)	344 (86,0)	1	

excluídos casos sem informação

*valor de p corresponde ao teste qui-quadrado

**ruptura precoce de membranas

Nesta tabela pode-se observar que, com exceção do uso do fumo, que apresentou significância limítrofe, a presença de doenças na gestação, a internação materna durante a gravidez, a ruptura de bolsa mais de 24 horas antes do parto (ruprema) e o uso de drogas na gestação estiveram associadas, com significância estatística, ao nascimento de recém-nascidos de muito baixo peso.

Na tabela 16 observam-se as principais patologias maternas ocorridas durante a gestação. Entre a população de casos, predominou a hipertensão materna, onde foi incluída a hipertensão prévia à gestação e as doenças hipertensivas da gestação. Na população dos controles a doença mais freqüente foi a infecção gênito-urinária.

Tabela 16: Número e percentagem das principais doenças maternas durante a gestação na população do estudo, Hospital Geral de Caxias do Sul, 1998-2004.

Principais doenças maternas*	Casos (200)	Controles (400)
	Nº (%)	Nº (%)
Hipertensão materna	70 (35,0)	27 (6,8)
Infecção gênito-urinária	29 (14,5)	87 (21,8)
Corioamnionite	19 (9,5)	1 (0,3)
Diabete	8 (4,0)	5 (1,3)
Sífilis	5 (2,5)	7 (1,7)
Toxoplasmose	4 (2,0)	5 (1,2)
HIV +	4 (2,0)	4 (1,0)

* algumas gestantes apresentaram mais de uma doença

Na análise simples, a hipertensão materna, a diabete materna e a corioamnionite apresentaram associação estatisticamente significante com o nascimento de RNMBP (Tabela 17).

Na tabela 17 podem ser visualizadas as variáveis relacionadas com o nascimento de recém-nascidos de muito baixo peso, após a análise simples.

Tabela 17: Descrição das variáveis associadas com o nascimento de recém-nascidos de muito baixo peso após a análise simples, Hospital Geral de Caxias do Sul, 1998-2004.

Variáveis	OR bruta (IC 95%)	P*
Idade materna de 35 anos e mais	2,52 (1,53-4,15)	<0,0001
Analfabetismo materno	4,08 (1,01-16,5)	0,03
Mãe sem união estável	1,94 (1,25-3,02)	0,003
Renda <i>per capita</i> < 0,5 SM	1,72 (1,07-2,75)	0,02
História de aborto anterior	1,85 (1,17-2,93)	0,007
História de natimorto anterior	4,16 (1,24-14,01)	0,01
História de prematuro anterior	2,59 (1,43-4,71)	0,001
História de RN baixo peso anterior	4,53 (2,71- 7,56)	< 0,001
Ausência de pré-natal	6,60 (3,40- 12,78)	< 0,001
Internação materna na gestação	17,04 (8,94- 32,49)	< 0,001
Ruprema** > 24 horas	37,90 (8,98-159,9)	<0,0001
Drogas na gestação	2,52 (1,03-6,20)	0,03
Doenças maternas na gestação	3,49 (2,44-4,97)	<0,0001
<i>Hipertensão</i>	7,43 (4,57-12,10)	<0,0001
<i>Diabete</i>	3,29 (1,06-10,19)	0,03
<i>Corioamnionite</i>	41,88 (5,56-315,27)	<0,0001

*valor de p corresponde ao teste qui-quadrado

** ruptura precoce de membranas

4.4 Análise múltipla

Na Tabela 18 visualiza-se os fatores de risco para o nascimento de recém-nascidos de muito baixo peso após a análise múltipla. Utilizaram-se no modelo todas as variáveis descritas na tabela 17, acrescentando-se o fumo por ser um fator comumente citado na literatura e que apresentou neste estudo uma significância limítrofe (p=0,055).

Tabela 18: Variáveis associadas com o nascimento de recém-nascidos de muito baixo peso após a análise múltipla, Hospital Geral de Caxias do Sul, 1998-2004.

Variáveis	OR ajustada (IC 95%)	P*
Idade materna ≥ 35 anos	2,57 (1,23-5,38)	0,01
História de RN com baixo peso anterior	4,38 (2,25-8,53)	< 0,0001
Ausência de pré-natal	16,81 (6,20-45,58)	< 0,0001
Internação materna na gestação	12,37 (4,79-31,90)	< 0,0001
Doença materna na gestação	2,13 (1,05-4,30)	0,03
Hipertensão materna	3,49 (1,41-8,63)	0,007

* valor de p corresponde ao teste qui-quadrado

As variáveis relacionadas com o nascimento de RNMBP neste estudo foram a idade materna acima de 35 anos, a história de um RN com baixo peso, a ausência de pré-natal, a internação materna durante a gestação, as doenças maternas na gestação e a hipertensão materna.

A ausência de pré-natal e a internação materna na gestação foram as variáveis que apresentaram a maior magnitude de associação com o nascimento de RNMBP.

5. DISCUSSÃO

5.1 Sobre o atendimento dos recém-nascidos de muito baixo peso

Os recém-nascidos de muito baixo peso têm sido objeto de numerosas publicações em todo o mundo por serem uma população de risco para a morbimortalidade neonatal⁹⁸.

Cerca de 500.000 RN nascem prematuramente nos Estados Unidos a cada ano, taxa que cresceu 27% desde 1981⁹⁹. Embora os cuidados pré-natais tenham melhorado, haja uma maior preocupação com a nutrição da gestante e tenha havido um grande avanço no uso de novas drogas e equipamentos, o nascimento prematuro nos países desenvolvidos já ultrapassa os defeitos congênitos como principal causa de óbito no primeiro mês de vida e é a maior causa de problemas físicos e de aprendizado da criança⁹⁹.

Nos anos 90 novas condutas obstétricas e pediátricas surgiram para o manejo do trabalho de parto prematuro e o tratamento do RN pré-termo, salientando-se o emprego do corticoesteroide antenatal para a gestante em trabalho de parto prematuro, o uso do surfactante no RN prematuro, os novos modos de ventilação mecânica e o emprego do corticóide pós-natal no tratamento da displasia broncopulmonar.

HORBAR e col.⁷⁰ publicaram recentemente os resultados do atendimento de 118.448 RNMBP participantes da Rede de Vermont Oxford (VON), que engloba 362 instituições neonatais localizadas principalmente nos Estados Unidos e Canadá.

Na tabela 19 pode-se visualizar a comparação entre os resultados da VON e os resultados desta pesquisa em relação a variáveis de intervenção e resultados.

Tabela 19: Comparação entre a rede de Vermont Oxford (VON) e o Hospital Geral (HG) em relação a variáveis de intervenção e resultados no atendimento dos recém-nascidos de muito baixo peso, Hospital Geral de Caxias do Sul, 1998-2004.

Variáveis	% VON (1999)	% HG (1998-2004)
Frequência ao pré-natal*	94,4	81,5
Corticoide antenatal	71,6	46,8
Cesariana	60,9	49,0
Ventilação mecânica	71,6	67,4
Uso de CPAP**	55,2	38,3
Uso de surfactante	62,3	63,8
Apgar 1º min. ≤ 3	24,9	33,0
Doença da membrana hialina	70,0	67,5
Enterocolite necrosante	6,7	12,5
Hemorragia ventricular	25,3	13,5
Óbito	14,8	32,5

* mínimo de uma visita no pré-natal

**continuous positive airway pressure

Nesta tabela observa-se a baixa frequência ao pré-natal e o emprego muito menor do corticóide pré-natal no HG em comparação com a VON. O índice de cesariana foi maior entre as gestantes da VON, o que está de acordo com as pesquisas atuais que recomendam a cesariana como via de parto preferencial nos recém-nascidos com peso de nascimento menor do que 1000 gramas¹⁷. As piores condições de nascimento encontradas no estudo, com 33% dos RN apresentando um Apgar igual ou menor do que três no primeiro minuto, podem estar relacionadas com a menor taxa de cesarianas no HG. O CPAP foi mais utilizado nas UTIs da rede de Vermont, sendo um método de ventilação menos agressivo ao recém-nascido, o que resulta em um número menor de RN com doença pulmonar crônica.

Em relação às doenças durante a internação observa-se que os RNMBP da pesquisa apresentaram, aproximadamente, a mesma incidência de doença da

membrana hialina e tiveram duas vezes mais enterocolite necrosante em relação aos recém-nascidos da VON.

CHANG e col.³⁶ encontraram em seu estudo uma frequência de 74% da doença da membrana hialina, 9% de enterocolite necrosante, 42% de septicemia e 15% de hemorragia intra-ventricular, resultados semelhantes aos encontrados na pesquisa.

A maior incidência de hemorragia intra-ventricular no grupo da VON provavelmente ocorreu porque um número maior de recém-nascidos de extremo baixo peso sobrevive nestas UTI, em contraste com a sobrevida dos nascidos desta pesquisa, que se inicia a partir de 600 gramas de peso de nascimento.

Observa-se, ainda, que a mortalidade hospitalar dos RNMBP do Hospital Geral é mais do que o dobro da mortalidade dos recém-nascidos pertencentes à rede de Vermont.

Evidentemente, as diferenças entre a VON e o HG não se resumem apenas a estas variáveis aqui apresentadas. As unidades de terapia intensiva neonatal dos países desenvolvidos apresentam melhor estrutura física, existem mais recursos tecnológicos e a equipe médica e de enfermagem das UTI neonatais dos países desenvolvidos são, em geral, melhor qualificadas.

Entretanto, alguns procedimentos estão ao alcance de países em desenvolvimento como o Brasil por não estarem relacionados com aumento de custos no atendimento do RN e dependerem somente da implantação de boas rotinas médicas.

O emprego do corticóide pré-natal na gestante em trabalho de parto prematuro é uma medida que comprovadamente diminui a morbi-mortalidade neonatal por reduzir o risco da doença da membrana hialina e a incidência de hemorragia intra-ventricular graus três e quatro⁴¹.

Entre 1991 e 1999, o uso do corticóide antenatal foi o procedimento que apresentou o maior aumento nas UTI participantes da VON, passando de 23,8% (1991) para 71,6% (1999)⁷⁰ e foi o responsável, juntamente com o uso do surfactante pulmonar, por grande parte da redução da mortalidade entre os RNMBP neste período.

O corticóide antenatal administrado à gestante associado ao uso de surfactante no RN tem efeito sinérgico, causando um forte impacto sobre a mortalidade dos recém-nascidos de muito baixo peso.

HORBAR e col.⁷¹ mostraram a queda acentuada da mortalidade com a introdução do surfactante em RN com peso entre 601 e 1300 gramas.

DIAZ e col.⁴⁷, em Cuba, verificaram uma redução estatisticamente significativa da doença pulmonar crônica do RN, da persistência do canal arterial, da doença da membrana hialina e da mortalidade neonatal quando as gestantes em trabalho de parto prematuro receberam o corticóide antenatal.

AGUSTINES e col.³ verificaram uma mortalidade de 86% nos RN abaixo de 600g e 44% nos RN com peso acima de 600g. A ausência de corioamnionite e o uso de corticóide antenatal e surfactante foram associados a uma maior sobrevida.

A Rede Gaúcha de Perinatologia, composta por 15 UTI neonatais do estado do Rio Grande do Sul, apresentou dados sobre o uso do corticóide pré-natal muito semelhantes aos do HG, tendo esta medicação sido utilizada na Rede Gaúcha por 45,7% das gestantes dos RNMBP.*

SILVA e col.¹³⁹, avaliando a qualidade da assistência ao trabalho de parto prematuro no Rio de Janeiro, encontraram em sete maternidades públicas um índice de utilização do corticóide antenatal de apenas 4% nas gestantes com menos de 34 semanas de gestação.

Provavelmente, fatores sociais e educacionais estejam, também, envolvidos na baixa utilização do corticóide pré-natal no nosso meio, por que o estudo mostrou um grande número de gestantes que não fizeram nenhuma consulta de pré-natal e chegaram ao hospital já em período expulsivo impossibilitando, assim, a utilização da medicação.

A comparação das taxas de sobrevida dos RNMBP entre o Hospital Geral de Caxias do Sul, a Rede Gaúcha de Perinatologia, a rede Neocosur¹¹³, que abrange dados de UTI neonatais de quatro países da América do Sul, com a maior concentração de maternidades participantes no Chile, e a rede do *National Institute of Childhood and Human Development*(NICHD)⁹² mostrou que o Hospital Geral apresenta as piores taxas de sobrevida (Tabela 20).

* Dados não publicados pela Rede Gaúcha de Perinatologia.

Pode-se observar nesta tabela que estes percentuais apresentam nítida relação com o desenvolvimento dos países envolvidos no estudo, ficando a rede Neocosur em uma situação intermediária em relação à América do Norte e o Brasil.

Tabela 20: Comparação da sobrevida dos recém-nascidos de muito baixo peso entre o NICHD¹, Neocosur², Rede Gaúcha de Perinatologia e Hospital Geral (HG) de Caxias do Sul, 1998-2004.

Percentagem de sobrevida				
Peso (gramas)	NICHD* (1995-96)	Neocosur** (1997-98)	Rede Gaúcha (2001-03)	HG (1998-2004)
500-599	27,0	16,0	14,8	0
600-699	63,0	33,0	16,9	8,4
700-799	75,0	50,0	32,6	17,7
800-899			53,0	64,3
900-999			65,0	54,6
< 1500	84,0	73,0	69,9	67,2

* *National Institute of Childhood and Human Development*

** *Neonatologia Cono Sur*

A taxa de sobrevida na rede NICHD para os recém-nascidos com peso entre 501 e 750 gramas foi de 54%, para os RN com peso entre 751-1000g foi de 86%, entre 1001-1250g a sobrevida foi de 94% e entre 1251-1500g foi de 97%. Em comparação, os RN do Hospital Geral apresentaram uma sobrevida de 13,8%, 46,9%, 67,3% e 95,1% respectivamente, para as mesmas faixas de peso.

DARLOW e col.⁴⁴ relataram diminuição da mortalidade dos RNMBP da Nova Zelândia quando comparados dois períodos, 1986 e 1999, apesar do aumento da incidência de nascimentos de recém-nascidos de muito baixo peso de 0,78% para 0,96%. A sobrevida destes RN, no ano de 1999, foi de 90,3% e o corticóide pré-natal foi utilizado por 80% das gestantes em trabalho de parto prematuro. Neste mesmo estudo os autores descreveram uma incidência de displasia bronco-pulmonar de 29%, hemorragia ventricular de 8% e retinopatia da prematuridade de 6%.

A comparação das taxas de sobrevivência por idade gestacional mostrou que nos países mais desenvolvidos a viabilidade fetal inicia-se com 23 semanas de gestação, enquanto na América do Sul esta ocorre com 24 semanas e no Rio Grande do Sul com 26 semanas. Atualmente acredita-se que 23 semanas seja o limite da viabilidade nos melhores centros neonatais¹⁴⁸.

O principal problema relacionado com o nascimento de prematuros no limite da viabilidade são as seqüelas que ocorrem em nascimentos tão precoces.

Recente revisão⁹⁴, estudando RN entre 22 e 26 semanas de gestação encontrou 20 a 25 % de déficits neurológicos maiores, sendo mais prevalente o déficit mental(17-21%) e após a paralisia cerebral, com 12 a 15%.

MENT¹⁰⁶ descreveu que aos 8 anos de idade, mais de 50% dos RN que apresentaram um peso de nascimento abaixo de 1000 gramas precisaram freqüentar uma classe especial.

A hemorragia intra-ventricular é um fator crítico no prognóstico neurológico destes RN. ALLAN⁶ seguiu 333 RN com peso entre 600g e 1250g até 72 meses de idade e observou que 3% dos RN sem HV tiveram paralisia cerebral, comparado com 16% dos RN com HV grau 1 ou 2 e 44% dos RN com hemorragia grau 3 ou quatro.

O tempo de internação é outro aspecto importante que precisa ser considerado quando se estuda os RNMBP.

STEVENSON e col.¹⁴⁶ encontraram entre os RNMBP que sobreviveram um tempo de internação médio de 68 dias, sendo de 122 dias nos RN com peso entre 501-750g e de 43 dias nos RN com peso entre 1251 e 1500 gramas. Este tempo de internação foi superior ao deste estudo, que apresentou uma média de 49,3 dias de internação. Isto provavelmente ocorreu pela maior mortalidade dos RN com extremo baixo peso da pesquisa, apresentando evolução favorável apenas os RN com menos complicações clínicas e maior peso, o que resultou em uma alta hospitalar mais rápida.

Em relação às causas do óbito, BARTON e col.²⁰, estudando os RNMBP que faleceram, encontraram, como principal causa do óbito a infecção, que esteve presente em 50,4% dos casos. Os autores salientam, ainda, a importância de se fazer a autópsia e o estudo da placenta na investigação do óbito, em virtude da grande dificuldade de se confirmar o diagnóstico de infecção nos RN com peso muito baixo.

Na pesquisa obteve-se dados muito semelhantes, com 52,3% dos óbitos causados por infecção, predominando a septicemia e a enterocolite necrosante. As afecções pulmonares, que já foram as principais causas de morte entre os prematuros, passaram a ser a segunda causa após o advento do uso do corticóide pré-natal e, principalmente, do emprego do surfactante pulmonar, que reduziu a incidência de óbitos por doença da membrana hialina.

Na análise das causas básicas de óbito do estudo, percebeu-se a presença de um grande número de patologias evitáveis. As infecções e a hipertensão materna na gestação contribuíram com mais de 50% dos óbitos dos RNMBP. Uma das explicações para a ausência de tratamento destas patologias durante a gravidez pode ser o grande número de gestantes sem pré-natal (31,7%) neste grupo de RNMBP que evoluíram para o óbito, tendo este fato certamente contribuído para os óbitos destes recém-nascidos.

Segundo dados do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC)¹³⁸ apenas 1,0 % das gestantes de Caxias do Sul não fazem o pré-natal. Entretanto, este pequeno grupo de gestantes sem pré-natal é responsável por um grande número de óbitos neonatais, como ficou evidenciado na pesquisa.

O perfil das gestantes sem pré-natal do grupo dos RNMBP foi o de gestantes de baixa renda, com 20% recebendo menos do que 0,5 SM *per capita*, sem ocupação remunerada (63%), com história de um filho anterior com baixo peso (25%) e história de aborto ou prematuro anterior (33%). Além disto, 33% apresentavam uma história de quatro ou mais gestações anteriores e 11% eram usuárias de drogas.

É necessário, portanto, que as autoridades de saúde se preocupem em realizar a busca ativa das gestantes que estão fora do pré-natal porque estas gestantes, apesar de se constituírem em um pequeno grupo, são responsáveis por graves complicações no RN, devendo, por isso, serem consideradas como um grupo de alto risco do ponto de vista clínico e social.

Além das questões relativas à frequência ao pré-natal, o Brasil apresenta, também, muitos problemas em relação à qualidade da atenção à gestante^{9,140}, o que pode ser inferido neste estudo pela presença, nos recém-nascidos, de patologias de fácil diagnóstico e tratamento no pré-natal, como a sífilis congênita, que por apresentar estas características, funciona como um marcador de qualidade da atenção

pré-natal. Segundo vários autores^{90,91}, esta baixa qualificação tem sido responsável por uma elevada proporção de óbitos neonatais.

Os altos riscos de morbi-mortalidade a que esses RNMBP estão submetidos após o nascimento fazem com que o parto prematuro deva ser realizado em centros perinatais qualificados, onde existam protocolos atualizados de prevenção e tratamento do parto prematuro, com claros critérios sobre o uso de corticóide, tocolíticos, antibióticos, etc.

É muito importante, também, se estimar, da forma mais correta possível, a idade gestacional e o peso de nascimento dos RN para que se possam estabelecer prognósticos de sobrevida e morbididades. A este respeito é importante que os serviços neonatais não se limitem a garantir a sobrevivência dos RNMBP, mas também, preocupem-se com a organização de um seguimento adequado para estes RN de risco³⁵.

Finalmente, os serviços neonatais devem fazer a análise das intervenções utilizadas no atendimento destes RN e dos seus resultados através da comparação com os dados publicados por redes multicêntricas que englobam um grande número de RNMBP a nível regional, nacional e internacional, o que possibilita a atualização permanente das rotinas e condutas empregadas no atendimento.

5.2 Variáveis relacionadas com o nascimento dos recém-nascidos de muito baixo peso

5.2.1 Variáveis maternas

A relação da idade materna com o nascimento de recém-nascidos prematuros tem merecido numerosos estudos. Alguns trabalhos mostraram um maior número de nascimentos prematuros entre as gestantes adolescentes^{56,89,103,120,127,137}, enquanto outros autores concluíram que não houve um aumento do risco de prematuridade entre as mães adolescentes^{49,57,72}.

KETTERLINUS e col.⁷⁷ levantam a hipótese de que as mães adolescentes apresentam maior risco para o parto prematuro devido a algumas desvantagens que

tem em relação às mães adultas como, por exemplo, uma pior situação sócio-econômica e um menor cuidado pré-natal.

Por outro lado, vários autores têm mostrado um maior risco de mães com idade mais avançada desencadearem prematuramente o trabalho de parto^{4,16,38,55,129,149}.

TOUGH e col.¹⁴⁹, estudando o impacto da idade materna acima de 35 anos sobre as gestações, verificaram que houve um aumento nos nascimentos nesta faixa etária de 51% entre 1990 e 1996. Estes nascimentos foram responsáveis por um crescimento de 43% na taxa de partos prematuros, sendo este aumento devido, basicamente, às complicações obstétricas relacionadas à idade materna.

No estudo, as gestantes com idade igual ou maior do que 35 anos constituíram-se em fator de risco para o nascimento de RNMBP.

Uma grande revisão realizada no estado de Washington, USA, de 1984 a 1988 encontrou que a taxa de partos prematuros entre mulheres com idade de 25 a 29 anos, 30 a 34 anos e 40 ou mais anos aumentou progressivamente com o aumento da idade materna, sendo de 6,2%, 7,7% e 11,6% respectivamente⁴.

Uma outra variável estudada nesta pesquisa foi o nível sócio-econômico da gestante. A avaliação do nível sócio-econômico costuma ser baseada na renda familiar, nível educacional e ocupação, sendo que um nível sócio-econômico baixo está freqüentemente associado com um risco aumentado de parto prematuro¹²⁵.

No estudo optou-se por classificar a situação econômica da família segundo a renda *per capita* tendo sido constatado, na análise simples, uma relação estatisticamente significativa da renda *per capita* menor do que meio salário mínimo com o nascimento de RNMBP. Entretanto, após a análise múltipla para controle dos fatores de confusão esta associação desapareceu.

ANCEL e col.¹¹(1999), em estudo que teve a participação de vários países europeus com o objetivo de analisar os fatores de risco para o nascimento de recém-nascidos muito prematuros, verificaram que a situação social de pobreza, idade materna acima de 35 anos e resultados adversos em gestações prévias foram os principais fatores relacionados com o nascimento prematuro. Estes achados têm sido descritos, também, por outros autores^{22,75,81,84}.

O efeito do status sócio-econômico sobre o nascimento de RNMBP pode diferir por raça. KLEINMAN e col.⁸¹, em um estudo de coorte, verificaram que o risco do nascimento de RNMBP variou de acordo com o nível educacional das mães brancas, o que não ocorreu entre as mães de raça negra. Na pesquisa destes autores, as mulheres negras apresentaram quase o dobro da incidência de partos prematuros em relação às mulheres brancas.

Uma revisão realizada nos Estados Unidos sobre a mortalidade neonatal mostrou que esta taxa está declinando mais rapidamente entre as crianças brancas, sendo a principal causa do óbito neonatal na raça negra a prematuridade e/ou o nascimento de RNMBP, enquanto na raça branca predominam as malformações congênitas³².

Nos últimos anos tem aumentado muito o nascimento de prematuros e RNMBP devido aos avanços tecnológicos ocorridos na reprodução assistida. Uma vez que estas técnicas são mais acessíveis às mulheres brancas, por sua melhor situação sócio-econômica, é de se esperar que nos próximos anos ocorra uma diminuição na diferença existente de nascimentos prematuros entre a raça branca e negra, fato que ainda não foi observado¹⁵².

BLACKMORE e col.²³, observaram que as diferenças observadas entre as raças se devem a fatores ambientais, sociais e de atendimento médico, atuando a raça negra como um marcador de fatores sociais e econômicos desfavoráveis às mulheres de cor.

A divisão por raça não pôde ser realizada no estudo devido à pequena quantidade de mães de cor/raça negra nesta população.

O nível educacional das gestantes do estudo foi bastante baixo, com a maioria das mães apresentando apenas o primeiro grau incompleto. Entretanto, se observou uma incidência três vezes maior de mães analfabetas no grupo de casos em relação aos controles. Este achado não apresentou significância estatística, provavelmente pelo pequeno número de gestantes analfabetas presentes na população total.

Em relação à ocupação verificou-se que quase 70% das mães da pesquisa não tinham um trabalho remunerado. Entre as mães com uma ocupação, predominou o trabalho com baixa especialização.

A falta de associação do nível sócio-econômico da população do estudo com o nascimento de RNMBP provavelmente ocorreu devido às características da população do estudo, com grande predomínio de gestantes de baixo nível sócio-econômico e educacional nos grupos de casos e controles.

O tipo de relação conjugal tem sido objeto de muitos estudos^{26,45,51,59,84,127,149,159}. A maioria dos autores tem observado que mulheres sem uma união estável têm taxas mais altas de nascimentos prematuros do que as mulheres com união estável, mesmo após o controle de fatores como idade, raça, e nível sócio-econômico.

BLONDEL e col.²⁶, em uma representativa pesquisa realizada na França em 1981, com uma amostra de 5500 nascimentos, verificaram que mulheres solteiras vivendo com o pai do seu filho ou mulheres solteiras vivendo sozinhas eram mais jovens e tinham um nível educacional mais baixo do que as mulheres casadas. As mulheres que viviam sozinhas eram, em sua maioria, adolescentes e desempregadas. Ambos os grupos de mulheres solteiras tinham uma taxa mais alta de partos prematuros do que as casadas, mesmo após o controle dos fatores de confusão pela regressão logística.

GOLDING e col.⁵⁹, em estudo realizado na Inglaterra, envolvendo todos os nascimentos ocorridos no país durante uma semana, encontraram um maior número de nascimentos pré-termo no grupo de gestantes solteiras.

EVANS e col.⁵¹, encontraram resultados semelhantes estudando as características de gestantes militares. Este estudo verificou que as participantes solteiras pertenciam, mais freqüentemente, a minorias étnicas, apresentavam um nível educacional mais baixo e um maior número de intercorrências médicas durante a gravidez.

No grupo de RNMBP 23% das mães eram solteiras, em comparação com 13% de mães solteiras no grupo de RN com peso adequado. Esta diferença foi estatisticamente significativa na análise simples, desaparecendo a diferença, no entanto, após o controle dos fatores de confusão. No estudo, considerou-se relação conjugal estável o relato da paciente de que vivia ou tinha um companheiro fixo em contraposição ao outro grupo de gestantes que relatou não ter um companheiro fixo.

A este respeito, ZEITLIN e col.¹⁷⁰ exploraram em seu estudo se o impacto do estado marital sobre o risco de nascimento pré-termo variava em relação às práticas maritais da população e verificaram que o risco para nascimento prematuro entre mães solteiras ocorria somente quando estas mulheres viviam em países onde menos do que 20% dos nascimentos provinham de mães solteiras. Em países onde nascer de mães solteiras era mais comum, não se encontrou excesso de risco.

A história das gestações anteriores em relação a abortos, natimortos e prematuros anteriores é um importante preditivo do nascimento de recém-nascidos prematuros e de muito baixo peso^{2,58}.

ZHOU e col.¹⁷¹, mostraram haver relação entre o aborto induzido e o nascimento prematuro, achado confirmado por outros autores^{10,65}.

MERCER e col.¹⁰⁷ verificaram que o nascimento de um prematuro foi 2,5 vezes mais freqüente quando havia história de outro pré-termo anterior ($p < 0,001$).

GARDOSI e col.⁵⁸ conduziram uma análise múltipla de 21.000 nascimentos. A história anterior de parto prematuro foi o mais forte fator de risco para o nascimento antes de 34 semanas de idade gestacional ($OR=5,1$; $IC95\%=3,4-7,6$). Os autores concluíram que a repetição do parto prematuro pode ser, pelo menos parcialmente, devido a um componente genético.

Um estudo norueguês¹⁸ concluiu que o risco de nascimento de um segundo prematuro foi de 14% se o primeiro nascimento foi pré-termo. Quando o primeiro e o segundo nascimento foram pré-termo, o risco de um terceiro pré-termo aumentou para 28%. Idênticos achados foram descritos por CARR-HILL³³, na Escócia.

Um outro aspecto importante foi descrito por BLOOM e col.²⁸, que mostraram em seu estudo que aproximadamente metade das recorrências de partos prematuros ocorreram dentro de uma semana da idade gestacional do parto anterior e 70% ocorreram dentro de duas semanas.

Na pesquisa, a presença de abortos, natimortos ou prematuros em gestações anteriores apresentou significância estatística em relação ao nascimento de um RNMBP na análise simples. Entretanto, a associação destas variáveis com os RNMBP não se manteve após a análise múltipla para o controle dos fatores de confusão.

Contudo, foi verificado no estudo que a história de um RN anterior com baixo peso ao nascer (peso<2500g) apresentou associação com o nascimento de RNMBP, achado confirmado após a análise múltipla.

5.2.2 Variáveis da gestação e do parto

Em relação às variáveis da gestação e do parto, numerosos estudos têm mostrado a importância da frequência ao pré-natal para a diminuição do número de nascimentos de recém-nascidos de muito baixo peso.

VINTZILEOS e col.¹⁵⁷, estudando a associação entre pré-natal e nascimentos prematuros nos Estados Unidos, entre 1995 e 1998, verificaram que a taxa de prematuros foi de 9,2% quando as gestantes faziam pelo menos uma consulta de pré-natal e de 25,6% quando não freqüentavam o pré-natal mostrando, assim, a importância das consultas pré-natais na prevenção do parto prematuro. Neste mesmo estudo, os autores verificaram que a influência do pré-natal no nascimento prematuro se manifesta mesmo na presença de condições clínicas adversas, como hipertensão, diabetes e doença renal. Neste estudo, por exemplo, os autores encontraram que a doença hipertensiva da gestação foi responsável por 19,4% dos partos prematuros, quando o cuidado pré-natal esteve presente e 40,2% dos partos prematuros quando a gestante não fez pré-natal. Resultados semelhantes foram observados em relação à diabetes materna e doença renal crônica.

KILSZTAJN⁷⁸, em São Paulo, comprovou que quanto maior o número de consultas médicas no pré-natal, menor a prevalência de RN de baixo peso e prematuros. Adicionalmente, houve uma redução da diferença na prevalência de baixo peso ao nascer e prematuridade de 14% para 4% com o aumento das visitas de zero a três para sete ou mais durante a gestação.

ARAGÃO e col.¹³, em São Luis do Maranhão, realizaram um estudo com o objetivo de identificar os fatores de risco para a prematuridade. A incidência de prematuridade foi de 12,7% e os fatores de risco, após a análise múltipla, foram a idade materna menor do que 18 anos e a ausência de pré-natal.

A relação entre cuidado antenatal e resultado perinatal foi estudado, também, por MENOWN e col.¹⁰⁵ em um estudo caso-controle. Neste estudo foram comparadas 165 mortes perinatais e 156 sobreviventes no período perinatal; 82% das mães cujos filhos sobreviveram fizeram pré-natal e 60% das mães cujos filhos morreram no período perinatal não freqüentaram o pré-natal. Os autores salientaram, em sua conclusão, sobre a importância de se criarem estratégias eficazes para incluir no atendimento as gestantes que normalmente não freqüentam o pré-natal.

Na pesquisa, a média de consultas das mães dos RNMBP foi de quatro consultas e no grupo controle seis. Esta diferença deve ser analisada com cuidado por que as gestantes do grupo de RNMBP tiveram um tempo disponível para a realização do pré-natal menor devido ao nascimento prematuro que, em geral, ocorreu antes das 32 semanas de gestação e, portanto, o número menor de consultas pode não ser a causa do nascimento prematuro e sim a consequência.

Entretanto, quando foi verificado o número de gestantes que não fez nenhuma consulta durante a gestação, percebeu-se que 18,5% das mães dos RNMBP não tinham realizado nenhuma visita pré-natal em comparação com apenas 3,3% das mães do grupo controle. Esta diferença foi estatisticamente significativa após a análise múltipla, mostrando que a ausência de pré-natal apresenta uma forte associação com o nascimento de recém-nascidos de muito baixo peso.

Na pesquisa foi investigado, também, sobre a associação do uso de drogas e o hábito de fumar durante a gestação com o nascimento de RNMBP. Em relação ao fumo, na população do estudo encontrou-se 20% de fumantes entre as mães dos RNMBP e 14% entre as mães do grupo controle. Esta diferença não apresentou significância estatística.

O índice de gestantes fumantes nos Estados Unidos é, no momento, de 25%. Entretanto, alguns trabalhos^{110,165,166} têm mostrado que 24% a 50% das mulheres fumantes não reportam o uso do cigarro, o que resulta em uma prevalência de fumantes de até 43%.

O hábito de fumar é o mais importante fator de risco modificável associado com resultados adversos na gestação^{64,123}. Estima-se que, em populações de mulheres com alta prevalência de fumantes, a cessação do fumo durante a gestação poderia prevenir 10% das mortes perinatais, 35% dos recém-nascidos de baixo peso e 15%

dos partos prematuros⁷⁶. Além disto, o fumo aumenta o risco de infertilidade, descolamento prematuro de placenta, ruptura prematura de membranas e placenta prévia⁷⁶. Em relação ao recém-nascido, o nascimento de RN com baixo peso é a complicação melhor estudada, com as gestantes fumantes apresentando um risco 1,5 a 3,5 vezes maior de ter um filho de baixo peso¹⁴⁵. O fumo tem uma relação dose dependente com o risco de prematuridade^{108,142}.

Segundo KYRKLUND-BLOMBERG e col.⁸⁷, o risco para o nascimento de prematuros com idade gestacional abaixo de 32 semanas aumenta com o consumo acima de 10 cigarros por dia. Este efeito poderia ser explicado por uma taxa aumentada de complicações na gravidez como descolamento prematuro de placenta, placenta prévia e ruptura prematura de membranas. Entretanto, a associação do fumo com a prematuridade ainda se mantém mesmo após o ajuste para estes possíveis fatores de confusão, sugerindo que possa haver um efeito direto do fumo sobre o nascimento prematuro⁸⁷. Outros estudos têm mostrado associação do fumo com malformações congênitas, como lábio leporino e fenda palatina,^{150,168} gastrosquise¹⁶¹ e atresia anal¹⁶⁹.

Em relação ao uso de drogas ilícitas, predominou neste estudo o uso de crack e álcool, drogas muito consumidas nas classes mais pobres. O abuso destas substâncias pela gestante aumentou o risco de nascimentos de RNMBP, como foi verificado na análise simples. Após a análise múltipla, entretanto, esta associação desapareceu.

Vários autores relatam o aumento do risco de prematuridade relacionado com o abuso de drogas^{22,29,114,144}.

SPENCE e col.¹⁴⁴ verificaram que mulheres com amostra de urina positiva para cocaína tiveram um risco quatro vezes maior de desenvolver um parto prematuro. Outra série encontrou testes urinários positivos para drogas em 17 % das mulheres em trabalho de parto prematuro contra 2,8% nas mulheres com trabalho de parto a termo¹¹⁴. Álcool²⁹ e tolueno são substâncias que podem, também, estar relacionadas ao nascimento prematuro¹⁶³.

No estudo, a prevalência do uso de drogas na população geral foi de 3,3%, utilizando-se como único método de pesquisa a entrevista com a mãe. CUNHA e col.⁴³ encontraram uma prevalência de 4,6% de gestantes expostas à cocaína

utilizando como métodos de investigação a entrevista com as mães e a pesquisa de drogas no mecônio.

Em relação às doenças na gestação, a hipertensão materna esteve presente em 40% das gestantes do grupo dos casos, sendo a principal causa clínica de desencadeamento do parto prematuro, apresentando associação estatisticamente significativa com o nascimento de RNMBP.

A doença hipertensiva na gravidez, onde se inclui a pré-eclâmpsia e a eclâmpsia, constitui-se no maior fator de risco para a morbi-letalidade materna e fetal, ocorrendo em cerca de 3 a 10% das gestações.¹⁵¹

É diagnosticada pelo aparecimento de hipertensão, proteinúria e edema após a vigésima semana de gestação e está relacionada com a idade materna (< 20 anos), primiparidade, gestações múltiplas, história familiar de hipertensão arterial e algumas doenças que apresentam comprometimento vascular, como doença renal e diabetes⁹⁶.

Ferrazzani e col.⁵⁴ verificaram que mulheres com pré-eclâmpsia tiveram taxas de mortalidade perinatal quatro vezes mais alta.

A associação da doença hipertensiva materna com a ocorrência de partos prematuros e recém-nascidos de muito baixo peso foi descrita por vários autores^{30,79,115}, sendo causada por uma má perfusão placentária, originada pela vasoconstrição e pelo deficiente crescimento placentário¹⁵.

Como segunda doença mais frequente na gestação das mães dos recém-nascidos de muito baixo peso encontrou-se as infecções (30,5%), principalmente as gênito-urinárias. Chamou a atenção o alto número de mães com sífilis, toxoplasmose e AIDS em ambos os grupos.

Muitos estudos têm mostrado a relação da infecção/inflamação com a prematuridade. As mais consistentes observações vêm dos patologistas que tem descrito evidências histológicas de corioamnionite nas placentas de 20 a 75% dos prematuros e culturas positivas de membranas em 30 a 60% de tais pacientes^{24,112,117}.

Em estudo perinatal colaborativo¹⁶⁴, a corioamnionite esteve presente em 6% de 43.940 partos. A frequência aumentou com a diminuição da idade gestacional: 15% entre 28-32 semanas, 8% entre 33-36 semanas e 5% após as 36 semanas de gestação.

A bacteriúria assintomática é outra doença que tem sido associada com a prematuridade há muitos anos. Uma revisão sistemática foi conduzida pela Organização Mundial de Saúde¹⁵⁶ para avaliar o papel do uso de antibióticos sobre a ocorrência de partos prematuros. Neste estudo, o tratamento da bacteriúria assintomática diminuiu a ocorrência de prematuros e o nascimento de recém-nascidos de muito baixo peso.

Entre as infecções, alguns pesquisadores^{68,132} descrevem as infecções genitais como responsáveis por 40% dos nascimentos prematuros e incluem a vaginose bacteriana como uma das mais importantes.

A vaginose bacteriana ocorre por uma alteração ecológica da flora microbiana da vagina resultando em um crescimento bacteriano exacerbado, principalmente, de anaeróbios, incluindo a *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis* e os bacterioides⁶⁷. Está associada a múltiplos parceiros sexuais e é o estágio mais precoce da infecção genital. Metade das gestantes com vaginose não apresentam sintomas devendo-se, por isso, criar programas de detecção da vaginose assintomática⁵⁰.

Recentemente, entretanto, CAREY e col.³¹, em um estudo do NICHD, que envolveu 953 gestantes assintomáticas com vaginose bacteriana tratadas com metronidazol e comparadas com 966 gestantes com vaginose e tratadas com placebo, não encontraram diminuição na incidência de partos prematuros no grupo tratado em comparação com o grupo não tratado.

O parto prematuro tem sido associado com muitas outras doenças infecciosas como o estreptococos do grupo B, a infecção por Clamídia, sífilis, *Trichomonas vaginalis* e doença periodontal^{12,97,131}. Os estudos têm mostrado que os microorganismos associados com o nascimento pré-termo são capazes de produzir prostaglandinas diretamente ou através da produção de fosfolipase A2, a qual libera ácido aracdônico resultando em aumento das prostaglandinas^{21,53}.

Em vista do exposto acima, vários autores^{63,101,111} têm recomendado o uso de antibióticos na prevenção do parto prematuro com o objetivo de tratar a infecção gênito-urinária, prevenir a ruptura precoce de membranas ou reduzir o risco de infecção após a ruptura da bolsa, e tratar o trabalho de parto prematuro espontâneo de etiologia infecciosa.

A relação da doença periodontal com a prematuridade foi inicialmente descrita 1996, por OFFENBACHER e col.¹¹⁸. Estes autores, em um estudo caso-controle, concluíram ser a doença periodontal um fator de risco para a prematuridade.

Para outros autores, a infecção periodontal não causaria diretamente a prematuridade, mas seria um marcador de indivíduos que apresentariam uma excessiva resposta inflamatória local a bactérias. Tais indivíduos responderiam exageradamente a bactérias vaginais com produção de citocinas, que seriam as responsáveis pelo trabalho de parto prematuro ou a ruptura precoce das membranas^{82,83}.

As doenças infecciosas em conjunto com a doença hipertensiva contribuíram, no nosso estudo, com mais de 70 % das patologias da gestação. Estas patologias podem ser evitadas ou ter os seus efeitos minimizados através de uma maior frequência ao pré-natal e de um acompanhamento qualificado da gestante de risco, detectando-se precocemente a doença hipertensiva e as patologias infecciosas.

O diagnóstico e tratamento precoce são importantes, também, para o controle da diabetes. WENDER e col.¹⁶⁰, por meio de um estudo com 416 mães diabéticas, verificaram que aquelas mães que receberam tratamento precoce conceberam bebês apresentando baixa mortalidade perinatal (1,44%) e neonatal(0,96%).

REECE e col.¹³⁰ constataram que o diabetes materno está relacionado à alta frequência de anormalidades congênitas, sendo estas responsáveis por 40% das mortes perinatais por causas diabéticas.

DONG e col.⁴⁸ demonstraram, através de pesquisa que envolveu 1027 grávidas, que o diagnóstico positivo e precoce (entre 26 e 30 semanas) para a diabetes gestacional permite a diminuição da mortalidade perinatal.

No estudo, após a análise múltipla para o controle dos fatores de confusão, persistiram como fatores de risco para o nascimento de RNMBP a idade materna igual ou maior do que 35 anos, a ausência de pré-natal, as doenças na gestação, a hipertensão arterial, a internação materna durante a gestação e a história de um filho anterior com peso menor do que 2500 gramas. A interpretação dos resultados em relação à ausência de pré-natal e a internação materna têm que ser feita com cautela

devido ao amplo intervalo de confiança apresentado por estas duas variáveis, o que sugere um pequeno tamanho da amostra.

SPALLICCI e col.¹⁴³, em São Paulo, pesquisando variáveis relacionadas com a prematuridade encontraram resultados muito semelhantes ao estudo, com a hipertensão arterial, o número de consultas realizadas no pré-natal, a prematuridade anterior e ruptura precoce das membranas sendo as variáveis que mantiveram significância estatística após a regressão logística .

Estudo realizado na Alemanha¹⁰⁰(1994) verificou, como fatores de risco para o nascimento prematuro, a história de aborto, natimorto ou prematuro prévio, a idade materna acima de 35 anos e abaixo de 18 anos e a presença de pré-eclâmpsia e corioamnionite.

Em outro estudo¹ os autores relatam como fatores de risco para o nascimento prematuro a raça negra, mães com menos de 17 e mais de 35 anos, o baixo nível sócio-econômico, o baixo peso pré-gestacional e a história de nascimentos prematuros.

ALTHABE e col.⁸, realizaram um estudo de revisão com a finalidade de analisar as intervenções empregadas atualmente com a intenção de diminuir os nascimentos prematuros. Após a revisão da literatura concluíram que o diagnóstico e tratamento da bacteriúria assintomática e da vaginose bacteriana são ações que comprovadamente reduzem os nascimentos prematuros. Depois de iniciado o trabalho de parto, com ou sem ruptura prematura de membranas, as intervenções que tem mostrado eficácia são a administração de betamiméticos para prolongar por 48 horas o período de latência e o uso do corticóide na gestante em trabalho de parto prematuro.

A maioria das gestantes do estudo iniciou as consultas de pré-natal tardiamente, no segundo trimestre de gravidez. Este fato, aliado a dificuldade do SUS de proporcionar exames na rapidez necessária e um atendimento qualificado, tem gerado muitos nascimentos de RNMBP causados por patologias evitáveis, diferentemente dos países desenvolvidos, onde os nascimentos prematuros têm aumentado as custas do aumento no número das gestações múltiplas.

Os esforços para diminuir os partos prematuros e o nascimento de RNMBP devem ser realizados na atenção pré-natal, que precisa ser iniciada no primeiro

trimestre da gestação e ser de qualidade. É fundamental que as gestantes com patologias de risco ou que possuam fatores associados ao nascimento prematuro na sua história prévia sejam identificadas precocemente e encaminhadas para ambulatorios de gestantes de risco, onde possam receber atendimento personalizado e voltado as suas necessidades médicas e sociais. A literatura médica já tem bem definido o perfil das gestantes de risco e, por isso, os gestores da saúde têm elementos suficientes para realizar programas de saúde pública de baixo custo contemplando estas gestações de risco.

A filosofia central dos programas de prevenção do nascimento de RN de muito baixo peso é a de que o diagnóstico precoce do trabalho de parto prematuro gera intervenções mais precoces, com o conseqüente prolongamento da gestação⁵².

No presente estudo, o grupo de gestantes de risco foi constituído por gestantes com baixo nível sócio-econômico, sem pré-natal, com idade igual ou maior do que 35 anos, que foram internadas durante a gestação ou apresentaram doenças na gestação, principalmente a hipertensão e as infecções gênito-urinárias, e que tinham história prévia de um filho anterior pesando menos do que 2500 gramas.

Muitos dos fatores de risco aqui descritos são imutáveis na presente gestação, como, por exemplo, a idade materna e a história de um RN de baixo peso anterior. Entretanto, muito pode ser feito através de programas baseados em um pré-natal de qualidade e que privilegiem as gestantes de risco.

Cuba relatou diminuição na incidência de RNMBP para 0,85% do total de nascimentos através de programas de baixo custo, que tem como seu pilar principal uma atenção pré-natal qualificada. Esta valorização do atendimento pré-natal em Cuba gerou uma importante redução na mortalidade perinatal, que caiu de 16,7 por mil NV em 1988, para 7,2 por mil NV em 1996^{47,126}.

É importante enfatizar que o custo para se evitar o nascimento de RNMBP é muito menor do que o custo do tratamento destes recém-nascidos em unidades de tratamento intensivo.

Estes custos foram calculados por ROGOWSKI¹³³ que mediu todos os gastos relacionados com o atendimento médico destes RN no primeiro ano de vida. O custo médio do tratamento para os RNMBP sobreviventes foi de 93.800 dólares por RN. Estes custos subiram para 273.900 dólares para os RN com peso menor do que 750

gramas, sendo de 138.000 dólares para os RN com peso entre 750-999 gramas, 75.000 dólares para os RN com peso entre 1000-1249g. e 58.000 dólares para os RN com peso entre 1250-1499 gramas.

É, portanto, através de programas preventivos e de baixo custo, elaborados a partir de estudos epidemiológicos, que se pode diminuir o nascimento de recém-nascidos de muito baixo peso e, conseqüentemente, influenciar positivamente as taxas de mortalidade infantil.

6. CONCLUSÕES

A mortalidade dos recém-nascidos de muito baixo peso do estudo foi de 32,5%, sendo de 68,8% nos RN com peso menor do que 1000 gramas e de 16,5% nos RN com peso acima de 1000 gramas.

O limite de viabilidade dos RNMBP do Hospital Geral foi de 600 gramas e 26 semanas de idade gestacional.

O tempo médio de internação hospitalar dos RNMBP que permaneceram vivos foi de 49,3 dias, apresentando uma variação de 81,5 dias entre os RN com peso entre 500-749g e 38,4 dias nos RN com peso entre 1250-1499g.

As doenças pulmonares (82%) e as doenças infecciosas (44%) foram as principais patologias dos RNMBP durante a internação. As malformações estiveram presentes em 9% dos RNMBP.

As principais causas básicas de óbito dos RNMBP foram a hipertensão arterial materna (35,3%), as infecções maternas (18,5%) e a prematuridade (18,5%).

A principal causa imediata de óbito dos RNMBP foi a infecção (52,3%).

As principais doenças maternas presentes durante a gestação, no grupo dos casos, foram a hipertensão arterial (40%) e as doenças infecciosas (30,5%).

As variáveis do estudo que estiveram relacionadas com o nascimento de RNMBP foram a idade materna igual ou maior do que 35 anos, a ausência de pré-natal, as doenças na gestação, a hipertensão arterial, a internação materna durante a gestação e a história de um filho anterior com peso menor do que 2500 gramas.

A presença de um número expressivo de doenças maternas evitáveis como causa básica de óbito sugere haver problemas relacionados com a qualidade da atenção pré-natal.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste estudo verificou-se que um número considerável de nascimentos de recém-nascidos de muito baixo peso foi desencadeado por doenças maternas evitáveis por meio de atenção pré-natal qualificada, como a hipertensão materna, presente em 40% dos casos e as doenças infecciosas durante a gestação, responsáveis por 30% dos nascimentos. Este fato sugere a existência de deficiências no atendimento das gestantes de risco na rede pública de saúde.

O tratamento inadequado destas situações de risco verificado nesta pesquisa poderia ser minimizado por meio de um programa de acompanhamento das gestantes de risco, com a criação de um ambulatório especializado no atendimento destas gestantes. Os postos de saúde da periferia atenderiam as gestações de baixo risco e encaminhariam as gestantes com patologias clínicas e as gestantes com risco social, situações estas especificadas pelo programa, para o ambulatório especializado.

A concentração destas gestantes de risco em um local especializado traria inúmeras vantagens, tais como o atendimento médico prestado por uma equipe treinada no manejo das intercorrências clínicas mais graves da gestação, a garantia dos exames necessários de forma rápida, o livre acesso das gestantes matriculadas no serviço sem necessidade de agendamento prévio, entre outras. Além disto, o ambulatório deveria estar capacitado para atender o risco social, representado pelas gestantes adolescentes, gestantes de muito baixa renda, sem companheiro fixo e as usuária de drogas, entre outros comportamentos de risco, com a participação do serviço social e psicologia.

O ambulatório, necessariamente, deveria estar vinculado a um hospital de referência, possibilitando a internação imediata da gestante, sempre que fosse necessário.

Além da criação do programa para gestantes de risco é importante estabelecer estratégias eficazes de recrutamento das gestantes que estão fora do pré-natal, através da busca ativa destas gestantes, mobilizando os líderes comunitários e os profissionais que atuam diretamente nos bairros pobres da periferia, como os agentes de saúde e os médicos de família.

As estatísticas oficiais mostram que cerca de 1% das gestantes de Caxias do Sul não realizam o pré-natal, o que corresponde, aproximadamente, a 60 gestantes por ano. Entretanto, quando se analisou a população de RNMBP do estudo, verificou-se que 18,5 % das mães destes RN não tinham realizado nenhuma consulta na gestação, tendo este grupo contribuído com 55% dos óbitos da população de RNMBP, sendo, portanto, um grupo de risco que precisa ser integrado ao atendimento pré-natal.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ACOG Practice Bulletin. Assessment of risk factors for preterm birth. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 31, October 2001. (Replaces Technical Bulletin number 206, June 1995; Committee Opinion number 172, May 1996; Committee Opinion number 187, September 1997; Committee Opinion number 198, February 1998; and Committee Opinion number 251, January 2001). **Obstet Gynecol** 2001; 98:709-16.
2. Adams MM, Elam-Evans LD, Wilson HG, Gilbertz DA. Rates of and factors associated with recurrence of preterm delivery. **Jama** 2000; 283:1591-6.
3. Agustines LA, Lin YG, Rumney PJ, Lu MC, Bonebrake R, Asrat T, et al. Outcomes of extremely low-birth-weight infants between 500 and 750 g. **Am J Obstet Gynecol** 2000; 182:1113-6.
4. Aldous MB, Edmonson MB. Maternal age at first childbirth and risk of low birth weight and preterm delivery in Washington State. **Jama** 1993; 270:2574-7.
5. Alexander GR, Slay M. Prematurity at birth: trends, racial disparities, and epidemiology. **Ment Retard Dev Disabil Res Rev** 2002; 8:215-20.
6. Allan WC, Vohr B, Makuch RW, Katz KH, Ment LR. Antecedents of cerebral palsy in a multicenter trial of indomethacin for intraventricular hemorrhage. **Arch Pediatr Adolesc Med** 1997; 151:580-5.
7. Almeida MF. **Mortalidade neonatal em Santo André**. São Paulo;1994. [Tese de Doutorado-Faculdade de Saúde Pública da USP].

8. Althabe F, Carroli G, Lede R, Belizan JM, Althabe OH. Preterm delivery: detection of risks and preventive treatment. **Rev Panam Salud Publica** 1999; 5:373-85.
9. Alves MTS, Silva AAM. Avaliação de Qualidade de Maternidades- Assistência à Mulher e ao seu Recém-nascido no Sistema Único de Saúde- São Luis,Maranhão. **UFMA/UNICEF** 2000.
10. Ancel PY, Lelong N, Papiernik E, Saurel-Cubizolles MJ, Kaminski M. History of induced abortion as a risk factor for preterm birth in European countries: results of the EUROPOP survey. **Hum Reprod** 2004; 19:734-40.
11. Ancel PY, Saurel-Cubizolles MJ, Di Renzo GC, Papiernik E, Breart G. Very and moderate preterm births: are the risk factors different? **Br J Obstet Gynaecol** 1999; 106:1162-70.
12. Andrews WW, Goldenberg RL, Mercer B, Iams J, Meis P, Moawad A, et al. The Preterm Prediction Study: association of second-trimester genitourinary chlamydia infection with subsequent spontaneous preterm birth. **Am J Obstet Gynecol** 2000; 183:662-8.
13. Aragao VM, da Silva AA, de Aragao LF, et al. Risk factors for preterm births in Sao Luis, Maranhao, Brazil. **Cad Saude Publica** 2004; 20:57-63.
14. Araújo BF, Bozzetti MC, Tanaka ACA. Mortalidade neonatal precoce no município de Caxias do Sul: um estudo de coorte. **J.Pediatr.(Rio J.)** 2000; 76:200-206.
15. Assali NS, Douglass RA, Jr., Baird WW, Nicholson DB, Suyemoto R. Measurement of uterine blood flow and uterine metabolism. IV. Results in normal pregnancy. **Am J Obstet Gynecol** 1953; 66:248-53.

16. Astolfi P, Zonta LA. Delayed maternity and risk at delivery. **Paediatr Perinat Epidemiol** 2002; 16:67-72.
17. Bacak SJ, Baptiste-Roberts K, Amon E, Ireland B, Leet T. Risk factors for neonatal mortality among extremely-low-birth-weight infants. **Am J Obstet Gynecol** 2005; 192:862-7.
18. Bakketeig LS, Hoffman HJ, Harley EE. The tendency to repeat gestational age and birth weight in successive births. **Am J Obstet Gynecol** 1979; 135:1086-103.
19. Barreto ML, Carmo EH. Mudanças em Padrões de Morbimortalidade: Conceitos e Métodos. In: Monteiro CA, ed. **Velhos e novos males da saúde no Brasil. A evolução do país e de suas doenças**. São Paulo:Hucitec-Nupens/USP;1995.p.17-30.
20. Barton L, Hodgman JE, Pavlova Z. Causes of death in the extremely low birth weight infant. **Pediatrics** 1999; 103:446-51.
21. Bejar R, Curbelo V, Davis C, Gluck L. Premature labor. II. Bacterial sources of phospholipase. **Obstet Gynecol** 1981; 57:479-82.
22. Berkowitz GS, Papiernik E. Epidemiology of preterm birth. **Epidemiol Rev** 1993; 15:414-43.
23. Blackmore CA, Ferre CD, Rowley DL, Hogue CJ, Gaiter J, Atrash H. Is race a risk factor or a risk marker for preterm delivery? **Ethn Dis** 1993; 3:372-7.
24. Blanc WA. Pathology of the placenta, membranes, and umbilical cord in bacterial, fungal, and viral infections in man. **Monogr Pathol** 1981:67-132.

25. Blondel B, Kogan MD, Alexander GR, Dattani N, Kramer MS, Macfarlane A, et al. The impact of the increasing number of multiple births on the rates of preterm birth and low birthweight: an international study. **Am J Public Health** 2002; 92:1323-30.
26. Blondel B, Zuber MC. Marital status and cohabitation during pregnancy: relationship with social conditions, antenatal care and pregnancy outcome in France. **Paediatr Perinat Epidemiol** 1988; 2:125-37.
27. Bloom RS, Cropley C. **Manual de Reanimação Neonatal**. São Paulo: Sociedade Brasileira de Pediatria, 1996:433.
28. Bloom SL, Yost NP, McIntire DD, Leveno KJ. Recurrence of preterm birth in singleton and twin pregnancies. **Obstet Gynecol** 2001; 98:379-85.
29. Borges G, Lopez-Cervantes M, Medina-Mora ME, Tapia-Conyer R, Garrido F. Alcohol consumption, low birth weight, and preterm delivery in the National Addiction Survey (Mexico). **Int J Addict** 1993; 28:355-68.
30. Brown MA, Buddle ML. Hypertension in pregnancy: maternal and fetal outcomes according to laboratory and clinical features. **Med J Aust** 1996; 165:360-5.
31. Carey JC, Klebanoff MA, Hauth JC, Hillier SL, Thom EA, Ernest JM, et al. Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. **N Engl J Med** 2000; 342:534-40.
32. Carmichael SL, Iyasu S, Hatfield-Timajchy K. Cause-specific trends in neonatal mortality among black and white infants, United States, 1980-1995. **Matern Child Health J** 1998; 2:67-76.

33. Carr-Hill RA, Hall MH. The repetition of spontaneous preterm labour. **Br J Obstet Gynaecol** 1985; 92:921-8.
34. Cartlidge PH, Stewart JH. Survival of very low birthweight and very preterm infants in a geographically defined population. **Acta Paediatr** 1997; 86:105-10.
35. Carvalho M, Gomes MA. Mortality of very low birth weight preterm infants in Brazil: reality and challenges. **J Pediatr (Rio J)** 2005; 81:S111-8.
36. Chang SC, Lin CH, Lin YJ, Yeh TF. Mortality, morbidity, length and cost of hospitalization in very-low-birth-weight infants in the era of National Health Insurance in Taiwan: a medical center's experience. **Acta Paediatr Taiwan** 2000; 41:308-12.
37. Cloherty JP, Stark AR. **Manual of Neonatal Care**. 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998.
38. Cnattingius S, Forman MR, Berendes HW, Isotalo L. Delayed childbearing and risk of adverse perinatal outcome. A population-based study. **Jama** 1992; 268:886-90.
39. Cnattingius S, Lambe M. Trends in smoking and overweight during pregnancy: prevalence, risks of pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes. **Semin Perinatol** 2002; 26:286-95.
40. Costeloe K, Hennessy E, Gibson AT, Marlow N, Wilkinson AR. The EPICure study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. **Pediatrics** 2000; 106:659-71.

41. Crane J, Armson A, Brunner M, De La Ronde S, Farine D, Keenan-Lindsay L, et al. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. **J Obstet Gynaecol Can** 2003; 25:45-52.
42. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. **Cochrane Database Syst Rev** 2000:CD000065.
43. Cunha GB, Rotta NT, Silva AR, Dieder AL, Wolf AL, Moser C, et al. Prevalence of prenatal exposure to cocaine in a sample of newborns from a university teaching hospital. **J Pediatr (Rio J)** 2001; 77:369-73.
44. Darlow BA, Cust AE, Donoghue DA. Improved outcomes for very low birthweight infants: evidence from New Zealand national population based data. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed** 2003; 88:F23-8.
45. de Haas I, Harlow BL, Cramer DW, Frigoletto FD, Jr. Spontaneous preterm birth: a case-control study. **Am J Obstet Gynecol** 1991; 165:1290-6.
46. Dean A, Coulombier D, Smith D. **Epiinfo: a word-processing, database and statistics program for Public Health on IBM compatible microcomputers**. Atlanta, Center for Disease Control. 1995.
47. Diaz A, Bello M, Portuondo M, Odelin G, Meidna G. Incidencia, morbilidad y mortalidad neonatal en recién nacidos menores de 1500 gramos de peso. **Rev. Cubana de Pediatría** 1993; 65:81-7.
48. Dong ZG, Beischer NA, Wein P, Sheedy MT. Value of early glucose tolerance testing in women who had gestational diabetes in their previous pregnancy. **Aust N Z J Obstet Gynaecol** 1993; 33:350-7.
49. Ekwo EE, Moawad A. Maternal age and preterm births in a black population. **Paediatr Perinat Epidemiol** 2000; 14:145-51.

50. Eschenbach DA, Hillier S, Critchlow C, Stevens C, DeRouen T, Holmes KK. Diagnosis and clinical manifestations of bacterial vaginosis. **Am J Obstet Gynecol** 1988; 158:819-28.
51. Evans MA, Rosen LN. Demographic and psychosocial risk factors for preterm delivery in an active duty pregnant population. **Mil Med** 2000; 165:49-53.
52. Fangman JJ, Mark PM, Pratt L, Conway KK, Healey ML, Oswald JW, et al. Prematurity prevention programs: an analysis of successes and failures. **Am J Obstet Gynecol** 1994; 170:744-50.
53. Faro S. Screening for bacterial vaginosis. **Infect Dis Obstet Gynecol** 1998; 6:235.
54. Ferrazzani S, Caruso A, De Carolis S, Martino IV, Mancuso S. Proteinuria and outcome of 444 pregnancies complicated by hypertension. **Am J Obstet Gynecol** 1990; 162:366-71.
55. Forman MR, Meirik O, Berendes HW. Delayed childbearing in Sweden. **Jama** 1984; 252:3135-9.
56. Fraser AM, Brockert JE, Ward RH. Association of young maternal age with adverse reproductive outcomes. **N Engl J Med** 1995; 332:1113-7.
57. Gale R, Seidman DS, Dollberg S, Armon Y, Stevenson DK. Is teenage pregnancy a neonatal risk factor? **J Adolesc Health Care** 1989; 10:404-8.
58. Gardosi J, Francis A. Early pregnancy predictors of preterm birth: the role of a prolonged menstruation-conception interval. **Bjog** 2000; 107:228-37.

59. Golding J, Henriques J, Thomas P. Unmarried at delivery. II. Perinatal morbidity and mortality. **Early Hum Dev** 1986; 14:217-27.
60. Gonzalez CF. **Mortalidad y morbilidad hospitalaria en recién nacidos de muy bajo peso en la ciudad de Montevideo, Uruguay.** Pelotas;2000. [Tese de Mestrado-Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas].
61. Guerina NG. Bacterial and Fungal Infections. In: Cloherty JP, Stark AR, eds. **Manual of Neonatal Care.** Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998.p.271-300.
62. Guyer B, MacDorman MF, Martin JA, Peters KD, Strobino DM. Annual summary of vital statistics-1997. **Pediatrics** 1998; 102:1333-49.
63. Hauth JC, Goldenberg RL, Andrews WW, DuBard MB, Copper RL. Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis. **N Engl J Med** 1995; 333:1732-6.
64. Heffner LJ, Sherman CB, Speizer FE, Weiss ST. Clinical and environmental predictors of preterm labor. **Obstet Gynecol** 1993; 81:750-7.
65. Henriet L, Kaminski M. Impact of induced abortions on subsequent pregnancy outcome: the 1995 French national perinatal survey. **Bjog** 2001; 108:1036-42.
66. Hernandez JA, Hall DM, Goldson EJ, Chase M, Garrett C. Impact of infants born at the threshold of viability on the neonatal mortality rate in Colorado. **J Perinatol** 2000; 20:21-6.
67. Hillier SL, Krohn MA, Rabe LK, Klebanoff SJ, Eschenbach DA. The normal vaginal flora, H₂O₂-producing lactobacilli, and bacterial vaginosis in pregnant women. **Clin Infect Dis** 1993; 16 Suppl 4:S273-81.

68. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, Krohn MA, Gibbs RS, Martin DH, et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. **N Engl J Med** 1995; 333:1737-42.
69. Horbar JD. The Vermont Oxford trials Network:1999. **Annual Report. Vermont:** Burlington, 2000.
70. Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, Fanaroff AA, Kilpatrick S, La Corte M, et al. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999. **Pediatrics** 2002; 110:143-51.
71. Horbar JD, Wright EC, Onstad L. Decreasing mortality associated with the introduction of surfactant therapy: an observational study of neonates weighing 601 to 1300 grams at birth. The Members of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. **Pediatrics** 1993; 92:191-6.
72. Horon IL, Strobino DM, MacDonald HM. Birth weights among infants born to adolescent and young adult women. **Am J Obstet Gynecol** 1983; 146:444-9.
73. Jacob J. What determines survival and morbidity at very early gestation? Alaska's experience. **Alaska Med** 1996; 38:119-23.
74. Jeffcoat MK, Geurs NC, Reddy MS, Goldenberg RL, Hauth JC. Current evidence regarding periodontal disease as a risk factor in preterm birth. **Ann Periodontol** 2001; 6:183-8.
75. Kaufman JS, Dole N, Savitz DA, Herring AH. Modeling community-level effects on preterm birth. **Ann Epidemiol** 2003; 13:377-84.

76. Kendrick JS, Zahniser SC, Miller N, Salas N, Stine J, Gargiullo PM, et al. Integrating smoking cessation into routine public prenatal care: the Smoking Cessation in Pregnancy project. **Am J Public Health** 1995; 85:217-22.
77. Ketterlinus RD, Henderson SH, Lamb ME. Maternal age, sociodemographics, prenatal health and behavior: influences on neonatal risk status. **J Adolesc Health Care** 1990; 11:423-31.
78. Kilsztajn S, Rossbach A, do Carmo MS, Sugahara GT. Prenatal care, low birth weight and prematurity in Sao Paulo State, Brazil, 2000. **Rev Saude Publica** 2003; 37:303-10.
79. Kim CR, Vohr BR, Oh W. Effects of maternal hypertension in very-low-birth-weight infants. **Arch Pediatr Adolesc Med** 1996; 150:686-91.
80. Kimberlin DF, Andrews WW. Bacterial vaginosis: association with adverse pregnancy outcome. **Semin Perinatol** 1998; 22:242-50.
81. Kleinman JC, Kessel SS. Racial differences in low birth weight. Trends and risk factors. **N Engl J Med** 1987; 317:749-53.
82. Kornman KS, Crane A, Wang HY, Di Giovine FS, Newman MG, Pirk FW, et al. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. **J Clin Periodontol** 1997; 24:72-7.
83. Kornman KS, Di Giovine FS. Genetic variations in cytokine expression: a risk factor for severity of adult periodontitis. **Ann Periodontol** 1998; 3:327-38.
84. Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. **Bull World Health Organ** 1987; 65:663-737.

85. Kramer MS, Goulet L, Lydon J, Seguin L, McNamara H, Dassa C, et al. Socio-economic disparities in preterm birth: causal pathways and mechanisms. **Paediatr Perinat Epidemiol** 2001; 15 Suppl 2:104-23.
86. Kuban K. Intracranial Hemorrhage. In: Cloherty JP, Stark AR, eds. **Manual of Neonatal Care**. Philadelphia:Lippincott-Raven; 1998.p.643-8.
87. Kyrklund-Blomberg NB, Cnattingius S. Preterm birth and maternal smoking: risks related to gestational age and onset of delivery. **Am J Obstet Gynecol** 1998; 179:1051-5.
88. Lamont RF. The prevention of preterm birth with the use of antibiotics. **Eur J Pediatr** 1999; 158 Suppl 1:S2-4.
89. Lang JM, Lieberman E, Cohen A. A comparison of risk factors for preterm labor and term small-for-gestational-age birth. **Epidemiology** 1996;7:369-76.
90. Lansky S, Franca E, Leal Md Mdo C. Avoidable perinatal deaths in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil, 1999. **Cad Saude Publica** 2002;18:1389-400.
91. Leal Mdo C, Szwarcwald CL. Evolution of neonatal mortality in the State of Rio de Janeiro, Brazil, from 1979 to 1993. 1-Analysis by age-group according to area of residence. **Rev Saude Publica** 1996; 30:403-12.
92. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. **Pediatrics** 2001; 107:E1.
93. Lopez NJ, Smith PC, Gutierrez J. Higher risk of preterm birth and low birth weight in women with periodontal disease. **J Dent Res** 2002; 81:58-63.

94. Lorenz JM. The outcome of extreme prematurity. **Semin Perinatol** 2001; 25:348-59.
95. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine Growth as Estimated from Liveborn Birth-Weight Data at 24 to 42 Weeks of Gestation. **Pediatrics** 1963; 32:793-800.
96. Madi JM, Morais EN. Pré-eclâmpsia e Eclâmpsia. In: Madi JM, Morais EN, eds. **Obstetrícia de Urgência**. Caxias do Sul:EDUCS; 2004.Vol. 1:101-112.
97. Martin DH, Koutsky L, Eschenbach DA, Daling JR, Alexander ER, Benedetti JK, et al. Prematurity and perinatal mortality in pregnancies complicated by maternal Chlamydia trachomatis infections. **Jama** 1982; 247:1585-8.
98. Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, Menacker F, Park MM. Births: final data for 2000. **Natl Vital Stat Rep** 2002; 50:1-101.
99. Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, Menacker F, Park MM, Sutton PD. Births: final data for 2001. **Natl Vital Stat Rep** 2002; 51:1-102.
100. Martius JA, Steck T, Oehler MK, Wulf KH. Risk factors associated with preterm (<37+0 weeks) and early preterm birth (<32+0 weeks): univariate and multivariate analysis of 106 345 singleton births from the 1994 statewide perinatal survey of Bavaria. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol** 1998; 80:183-9.
101. McGregor JA, French JI, Parker R, Draper D, Patterson E, Jones W, et al. Prevention of premature birth by screening and treatment for common genital tract infections: results of a prospective controlled evaluation. **Am J Obstet Gynecol** 1995; 173:157-67.

102. Meadow WL, Lantos J. Epidemiology and ethics in the neonatal intensive care unit. **Qual Manag Health Care** 1999; 7:21-31.
103. Meis PJ, Michielutte R, Peters TJ, Wells HB, Sands RE, Coles EC, et al. Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales. I. Univariable and multivariable analysis. **Am J Obstet Gynecol** 1995; 173:590-6.
104. Menezes AMB, Victora CG, Barros FC. Mortalidade infantil em duas coortes de base populacional no sul do Brasil: tendências e diferenciais. **Cad Saude Publica** 1996; 12:79-86.
105. Menown IB, Archbold JA, Wills C. Perinatal outcome and antenatal care in a black South African population. **Ulster Med J** 1993; 62:37-43.
106. Ment LR, Schneider KC, Ainley MA, Allan WC. Adaptive mechanisms of developing brain. The neuroradiologic assessment of the preterm infant. **Clin Perinatol** 2000; 27:303-23.
107. Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, Meis PJ, Iams JD, Das AF, et al. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. **Am J Obstet Gynecol** 1999; 181:1216-21.
108. Meyer MB, Tonascia JA. Maternal smoking, pregnancy complications, and perinatal mortality. **Am J Obstet Gynecol** 1977; 128:494-502.
109. Monteiro CA, Iunes RF, Torres AM. A evolução do país e de suas doenças: Síntese, hipóteses e implicações. In: Monteiro CA, ed. **Velhos e novos males da saúde no Brasil. A evolução do país e de suas doenças**. São Paulo:Hucitec- NUPENS/USP; 1995.p.349-56.

110. Moore L, Campbell R, Whelan A, Mills N, Lupton P, Misselbrook E, et al. Self help smoking cessation in pregnancy: cluster randomised controlled trial. **Bmj** 2002; 325:1383.
111. Morales WJ, Schorr S, Albritton J. Effect of metronidazole in patients with preterm birth in preceding pregnancy and bacterial vaginosis: a placebo-controlled, double-blind study. **Am J Obstet Gynecol** 1994; 171:345-7; discussion 348-9.
112. Naeye RL. Acute bacterial chorioamnionitis. **Prog Clin Biol Res** 1988; 281:73-86.
113. Neocosur GC. Very-low-birth-weight infant outcomes in 11 South American NICUs. **J Perinatol** 2002; 22:2-7.
114. Ney JA, Dooley SL, Keith LG, Chasnoff IJ, Socol ML. The prevalence of substance abuse in patients with suspected preterm labor. **Am J Obstet Gynecol** 1990; 162:1562-5; discussion 1565-7.
115. Nicoloso E, d'Ercole C, Cassel N, Azoulay P, Cravello L, Boubli L, et al. Serious forms of arterial pregnancy-related hypertension. **Rev Fr Gynecol Obstet** 1994; 89:476-88.
116. Northway WH, Jr., Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. **N Engl J Med** 1967; 276:357-68.
117. Norwitz ER, Robinson JN, Challis JR. The control of labor. **N Engl J Med** 1999; 341:660-6.

118. Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G, et al. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. **J Periodontol** 1996; 67:1103-13.
119. Offenbacher S, Lieff S, Boggess KA, Murtha AP, Madianos PN, Champagne CME, et al. Maternal periodontitis and prematurity. Part I: Obstetric outcome of prematurity and growth restriction. **Ann Periodontol** 2001; 6:164-74.
120. Olausson PM, Cnattingius S, Goldenberg RL. Determinants of poor pregnancy outcomes among teenagers in Sweden. **Obstet Gynecol** 1997; 89:451-7.
121. Organização Mundial da Saúde. **Situação de Saúde. Mortalidade Infantil**. 2002. Disponível em < URL:
http://www.sespa.pa.gov.br/situa%C3%A7%C3%A3o/situacao_mortalidade_infantil.htm
122. Organização Mundial da Saúde. **Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde(CID10)**. São Paulo: Universidade de São Paulo, 1997.
123. Orleans CT, Barker DC, Kaufman NJ, Marx JF. Helping pregnant smokers quit: meeting the challenge in the next decade. **Tob Control** 2000; 9 Suppl 3:III6-11.
124. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. **J Pediatr** 1978; 92:529-34.
125. Parker JD, Schoendorf KC, Kiely JL. Associations between measures of socioeconomic status and low birth weight, small for gestational age, and premature delivery in the United States. **Ann Epidemiol** 1994; 4:271-8.

126. Phelps DL, Brown DR, Tung B, Cassady J, McClead RE, Purohit DM, et al. 28-day survival rates of 6676 neonates with birth weights of 1250 grams or less. **Pediatrics** 1991; 87:7-17.
127. Pickering RM, Deeks JJ. Risks of delivery during the 20th to the 36th week of gestation. **Int J Epidemiol** 1991; 20:456-66.
128. Piecuch RE, Leonard CH, Cooper BA, Sehring SA. Outcome of extremely low birth weight infants (500 to 999 grams) over a 12-year period. **Pediatrics** 1997; 100:633-9.
129. Prysak M, Lorenz RP, Kisly A. Pregnancy outcome in nulliparous women 35 years and older. **Obstet Gynecol** 1995; 85:65-70.
130. Reece EA, Homko CJ. Assessment and management of pregnancies complicated by pregestational and gestational diabetes mellitus. **J Assoc Acad Minor Phys** 1994; 5:87-97.
131. Regan JA, Chao S, James LS. Premature rupture of membranes, preterm delivery, and group B streptococcal colonization of mothers. **Am J Obstet Gynecol** 1981; 141:184-6.
132. Riduan JM, Hillier SL, Utomo B, Wiknjosastro G, Linnan M, Kandun N. Bacterial vaginosis and prematurity in Indonesia: association in early and late pregnancy. **Am J Obstet Gynecol** 1993; 169:175-8.
133. Rogowski J. Cost-effectiveness of care for very low birth weight infants. **Pediatrics** 1998; 102:35-43.

134. Rossello JD, Hayward PE, Martell M, Del Barco M, Margotto P, Grandzoto J, et al. Hyaline membrane disease (HMD) therapy in Latin America: impact of exogenous surfactant administration on newborn survival, morbidity and use of resources. **J Perinat Med** 1997; 25:280-7.
135. Roth J, Resnick MB, Ariet M, Carter RL, Eitzman DV, Curran JS, et al. Changes in survival patterns of very low-birth-weight infants from 1980 to 1993. **Arch Pediatr Adolesc Med** 1995; 149:1311-7.
136. Sanders MR, Donohue PK, Oberdorf MA, Rosenkrantz TS, Allen MC. Perceptions of the limit of viability: neonatologists' attitudes toward extremely preterm infants. **J Perinatol** 1995; 15:494-502.
137. Scholl TO, Hediger ML, Belsky DH. Prenatal care and maternal health during adolescent pregnancy: a review and meta-analysis. **J Adolesc Health** 1994; 15:444-56.
138. Secretaria da Saúde e Meio Ambiente. Estatísticas de Nascimento: Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC) 2003. Acessoria técnica e de planejamento. **Núcleo de informação em saúde**. Vol. 7: Estado do Rio Grande do Sul, 2004.
139. Silva LK, Costa TP, Reis AF, Iamada NO, Azevedo AP, Albuquerque CP. Assessment of quality of obstetric hospital care: use of corticoid in preterm labor. **Cad Saude Publica** 1999; 15:817-29.
140. Silveira DS, Santos IS, Costa JS. Prenatal care at the primary health care level: an assessment of the structure and process. **Cad Saude Publica** 2001; 17:131-9.

141. Simões CCS, Monteiro CA. Tendência secular e diferenciais regionais da mortalidade infantil no Brasil. In: Monteiro CA, ed. **Velhos e novos males da saúde no Brasil. A evolução do país e de suas doenças**. São Paulo: Hucitec-NUPENS/USP; 1995.p.153-6.
142. Simpson WJ. A preliminary report on cigarette smoking and the incidence of prematurity. **Am J Obstet Gynecol** 1957; 73:807-15.
143. Spallicci MDB, Chiea MA, Albuquerque PB, Bittar RE, Zugaib M. Estudo de algumas variáveis maternas relacionadas com a prematuridade no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo. **Rev.Med.HU-USP** 2000; 10.
144. Spence MR, Williams R, DiGregorio GJ, Kirby-McDonnell A, Polansky M. The relationship between recent cocaine use and pregnancy outcome. **Obstet Gynecol** 1991; 78:326-9.
145. Spinillo A, Capuzzo E, Nicola SE, Colonna L, Egbe TO, Zara C. Factors potentiating the smoking-related risk of fetal growth retardation. **Br J Obstet Gynaecol** 1994; 101:954-8.
146. Stevenson DK, Wright LL, Lemons JA, Oh W, Korones SB, Papile LA, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1993 through December 1994. **Am J Obstet Gynecol** 1998; 179:1632-9.
147. Subtil D, Denoit V, Le Goueff F, Husson MO, Trivier D, Puech F. The role of bacterial vaginosis in preterm labor and preterm birth: a case-control study. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol** 2002; 101:41-6.
148. Torres JT. Los limites de la viabilidad: consideraciones clínicas y éticas. **Rev Esp Pediatr** 1997;119-25.

149. Tough SC, Newburn-Cook C, Johnston DW, Svenson LW, Rose S, Belik J. Delayed childbearing and its impact on population rate changes in lower birth weight, multiple birth, and preterm delivery. **Pediatrics** 2002; 109:399-403.
150. Van den Eeden SK, Karagas MR, Daling JR, Vaughan TL. A case-control study of maternal smoking and congenital malformations. **Paediatr Perinat Epidemiol** 1990; 4:147-55.
151. Various. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. **Am J Obstet Gynecol** 2000; 183:S1-S22.
152. Ventura SJ, Bachrach CA. Nonmarital childbearing in the United States, 1940-99. **Natl Vital Stat Rep** 2000; 48:1-40.
153. Victora CG, Barros FC, J.P. V. **Epidemiologia da Desigualdade**. São Paulo: Hucitec, 1998.
154. Victora CG, Smith PG, Vaughan JP, Nobre LC, Lombardi C, Teixeira AM, et al. Evidence for protection by breast-feeding against infant deaths from infectious diseases in Brazil. **Lancet** 1987; 2:319-22.
155. Village EG. **Guide Lines for Perinatal Care**. Washington: American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists., 1997.
156. Villar J, Gulmezoglu AM, de Onis M. Nutritional and antimicrobial interventions to prevent preterm birth: an overview of randomized controlled trials. **Obstet Gynecol Surv** 1998; 53:575-85.

157. Vintzileos AM, Ananth CV, Smulian JC, Scorza WE, Knuppel RA. The impact of prenatal care in the United States on preterm births in the presence and absence of antenatal high-risk conditions. **Am J Obstet Gynecol** 2002; 187:1254-7.
158. Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, Mele L, Verter J, Steichen JJ, et al. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993-1994. **Pediatrics** 2000; 105:1216-26.
159. Wen SW, Goldenberg RL, Cutter GR, Hoffman HJ, Cliver SP. Intrauterine growth retardation and preterm delivery: prenatal risk factors in an indigent population. **Am J Obstet Gynecol** 1990; 162:213-8.
160. Wender. Analysis of unsuccessful outcomes in a group of pregnancies with diabetes from the intensive care clinic of the Institute of Obstetrics and Gynecology in Poznan during years 1988-1993. **Ginecol-Pol** 1994; 65:290-6.
161. Werler MM, Mitchell AA, Shapiro S. First trimester maternal medication use in relation to gastroschisis. **Teratology** 1992; 45:361-7.
162. World Health Organization. The incidence of low birthweight. A critical review of available information. **World Health Statistics Quarterly** 1980; 33:197-224.
163. Wilkins-Haug L, Gabow PA. Toluene abuse during pregnancy: obstetric complications and perinatal outcomes. **Obstet Gynecol** 1991; 77:504-9.
164. Williams MC, O'Brien WF, Nelson RN, Spellacy WN. Histologic chorioamnionitis is associated with fetal growth restriction in term and preterm infants. **Am J Obstet Gynecol** 2000; 183:1094-9.

165. Windsor RA, Lowe JB, Perkins LL, Smith-Yoder D, Artz L, Crawford M, et al. Health education for pregnant smokers: its behavioral impact and cost benefit. **Am J Public Health** 1993; 83:201-6.
166. Windsor RA, Woodby LL, Miller TM, Hardin JM, Crawford MA, DiClemente CC. Effectiveness of Agency for Health Care Policy and Research clinical practice guideline and patient education methods for pregnant smokers in medicaid maternity care. **Am J Obstet Gynecol** 2000; 182:68-75.
167. Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson AR. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. **N Engl J Med** 2000; 343:378-84.
168. Wyszynski DF, Duffy DL, Beaty TH. Maternal cigarette smoking and oral clefts: a meta-analysis. **Cleft Palate Craniofac J** 1997; 34:206-10.
169. Yuan P, Okazaki I, Kuroki Y. Anal atresia: effect of smoking and drinking habits during pregnancy. **Jpn J Hum Genet** 1995; 40:327-32.
170. Zeitlin JA, Saurel-Cubizolles MJ, Ancel PY. Marital status, cohabitation, and risk of preterm birth in Europe: where births outside marriage are common and uncommon. **Paediatr Perinat Epidemiol** 2002; 16:124-30.
171. Zhou W, Sorensen HT, Olsen J. Induced abortion and subsequent pregnancy duration. **Obstet Gynecol** 1999; 94:948-53.
172. Zúniga HPP, Monteiro CA. Uma nova hipótese para a ascensão da mortalidade infantil da cidade de São Paulo nos anos 60. In: Monteiro CA, ed. **Velhos e novos males da saúde no Brasil. A evolução do país e de suas doenças**. São Paulo:Hucitec- NUPENS/USP; 1995.p.157-72.