Luciana Harumi Fujise

Análise dos fatores associados à prematuridade espontânea e eletiva em fetos com malformação

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientadora: Profa. Dra. Lisandra Stein Bernardes Ciampi de Andrade

Versão corrigida e definitiva de acordo com a Resolução CoPGr 6018 de 13/10/2011

São Paulo
2021

Luciana Harumi Fujise

Análise dos fatores associados à prematuridade espontânea e eletiva em fetos com malformação

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientadora: Profa. Dra. Lisandra Stein Bernardes Ciampi de Andrade

Versão corrigida e definitiva de acordo com a Resolução CoPGr 6018 de 13/10/2011

São Paulo
2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Fujise, Luciana Harumi
Análise dos fatores associados à prematuridade espontânea e eletiva em fetos com malformação / Luciana Harumi Fujise. -- São Paulo, 2021.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Obstetrícia e Ginecologia.
Orientadora: Lisandra Stein Bernardes Ciampi de Andrade.

Descritores: 1.Anormalidades congênitas 2.Nascimento prematuro 3.Recém-nascido prematuro 4.Fatores preditores 5.Diagnóstico pré-natal

USP/FM/DBD-344/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Aos meus pais Teiji e Rose, pelo amor, cuidado e incentivo aos estudos desde criança. Meus grandes exemplos, minha eterna gratidão e admiração.

Ao meu companheiro Gabriel, meu amor e amigo, por dividir a vida comigo, me incentivar e apoiar nos estudos, e em todos os nossos projetos e sonhos.

Aos meus amados irmãos Akemi e Hide, por nossa amizade, pelo respeito e pelo carinho em todas as fases da vida; e às minhas sobrinhas Nina e Emi, por me ensinarem diferentes formas de amor e cuidado.

Ao meu filho Henrique, minha bênção e meu presente de Deus, minha motivação e meu amor diários.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

À minha orientadora Prof. Dra. Lisandra Stein Bernardes Ciampi de Andrade, por todos os ensinamentos e pela formação em Medicina Fetal. Agradeço pelo incentivo em iniciar e realizar este trabalho, pela paciência e pela atenção. Minha admiração pelo profissionalismo, pela ética e pela preocupação com as pacientes. Gratidão por continuar fazendo parte de sua equipe aprendendo sempre.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Marcelo Zugaib, Professor Titular da Disciplina de Obstetrícia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela oportunidade de realizar meu estágio de Medicina Fetal neste serviço renomado e exemplar.

À Prof. Dra. Rossana Pulcineli Vieira Francisco, Chefe do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por suas contribuições e sugestões neste trabalho. Admiro sua competência, sua objetividade e seu incentivo à pesquisa.

À Prof. Dra. Maria de Lourdes Brizot e ao Prof. Dr. Mario Henrique Burlacchini, pelas considerações e sugestões na banca de qualificação, e por todos os ensinamentos nos ambulatórios de Medicina Fetal.

À Profa. Dra. Alessandra Cristina Marcolin, por participar da banca de qualificação, suas sugestões e sua atenção ao trabalho.

Aos Profs. Dr. Adolfo Wenjaw Liao, Dr. Antonio Amorim, Dra. Eliane Azeka, Prof. Dr. Marco Antônio Borges, Dr. Edécio Ambruster, Prof. Dr. Seizo Miyadahira e Prof. Dr. Victor Bunduki, pelos ensinamentos e pela convivência durante o estágio de Medicina Fetal.

A todos os assistentes da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que contribuíram com seus conhecimentos para minha formação profissional.

Aos amigos estagiários, residentes e colegas de pós-graduação, pelo convívio, pela troca de experiências e pela amizade.

À Ágatha Rodrigues e à Stela Verzinhasse Peres, pelas análises estatísticas, pelas ideias e pela disponibilidade. Por fazerem me interessar por Estatística.

Às Dra. Mariane de Fátima Yukie Maeda e Dra. Veridiana Freire Franco, por suas contribuições ao artigo elaborado a partir deste trabalho.

À Maria Luisa Moraes Barros Flynn, pela revisão de Inglês do artigo, e à Valquíria Cristina dos Santos Dias, pela revisão e formatação desta dissertação. Agradeço pela disponibilidade e atenção.

À Sra. Lucinda Cristina Pereira, secretária da pós-graduação, por sempre estar disposta a ajudar, pelas palavras de incentivo e carinho, e por seu profissionalismo.

Às secretarias, funcionários e toda a equipe da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que contribuíram, de forma direta ou indireta, para a realização deste trabalho.

Aos docentes, amigos da faculdade e residência médica da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP) e Hospital de Base de São José do Rio Preto, em que me formei e do qual tenho orgulho de fazer parte, por tudo que aprendi e pelas amizades verdadeiras.

Às médicas Dra. Silvia Rejane Fontoura Herrera e Dra. Rita de Cássia Alam Machado, pelo apoio e crescimento profissional, e pela disponibilidade em discutir casos e trocar experiências.

Aos familiares e amigos, que compartilharam as ideias e vivenciaram as angústias durante a realização deste trabalho, mas, principalmente, pelas palavras de incentivo e por fazerem parte da minha vida, de forma única e especial.

Às pacientes gestantes e a seus bebês, em especial, àquelas que têm fetos com malformação, razão deste estudo. Meu agradecimento diário pelo aprendizado e pela oportunidade de cuidados, pela troca e por me proporcionarem melhorar como médica e ser humano.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

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

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

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

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

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS
LISTA DE FIGURAS
LISTA DE TABELAS
RESUMO
ABSTRACT
1 INTRODUÇÃO....2
2 OBJETIVOS....5
3 REVISÃO DA LITERATURA....7
3.1 Importância do pré-natal padronizado em Medicina Fetal....7
3.2 Prematuridade na gestação e fatores de risco....8
3.2.1 Fatores de risco para prematuridade espontânea....12
3.2.2 Fatores de risco para prematuridade eletiva....14
3.3 Prematuridade e malformação fetal....15
3.3.1 Prevalência da prematuridade em fetos com malformação....18
3.3.2 Tipos de malformação fetal....20
4 MÉTODOS....28
4.1 Casuística....28
4.2 Metodologia de seleção das pacientes....28
4.3 Critérios de inclusão....29
4.4 Seguimento das gestantes de fetos com malformação....29
4.5 Coleta de dados....29
4.6 Descrição das variáveis estudadas....29
4.7 Análise estatística....32
5 RESULTADOS....35
5.1 Características demográficas e gestacionais das pacientes....35
5.2 Características ultrassonográficas e procedimentos realizados....36
5.3 Dados do parto....38
5.4 Análise dos dados por grupo....39
5.5 Análise dos fatores associados à prematuridade....42

6 DISCUSSÃO 50

6.1 Prematuridade espontânea 50

6.2 Prematuridade não espontânea 55

6.3 Alteração de vitalidade indicativa de parto 56

6.4 Pontos fortes e limitações do estudo 57

7 CONCLUSÕES 60

8 ANEXOS 62

8.1 Anexo A - Carta de provação da Comissão de Ética para Análise de Projeto de Pesquisa (CAPPesq) 62

8.2 Anexo B - Análise univariada para o desfecho prematuridade. 65

8.3 Anexo C - Modelo completo para prematuridade com todas as variáveis que tiveram valor p < 0,2 na análise univariada ou variáveis com relevância clínica 72

8.4 Anexo D - Combinação das variáveis e probabilidades de nascimento para cada grupo 76

8.5 Anexo E - Análise univariada para o desfecho alteração de vitalidade 87

8.6 Anexo F - Modelo completo para alteração de vitalidade com todas as variáveis que tiveram valor p < 0,2 na análise univariada ou variáveis com relevância clínica 90

8.7 Anexo G - Combinação das variáveis e probabilidades de alteração de vitalidade para cada grupo 91

9 REFERÊNCIAS 95

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

%	Porcento
<	Menor que
=	Igual
>	Maior que
≤	Menor ou igual a
≥	Maior ou igual a
CAPPesq	Comitê de Ética em Pesquisa
CID	Classificação Internacional de Doenças
DHEG	Doença Hipertensiva Específica da Gestação
DM	Diabetes Mellitus
DMG	Diabetes Mellitus Gestacional
DUM	Data da Última Menstruação
EUA	Estados Unidos da América
g	Gramas
GAI	Grupo de Apoio Integral às Gestantes e Familiares de Feto com Malformação
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HHA	Hipotálamo-Hipófise-Adrenal
IC95%	Intervalo de Confiança com 95% de Certeza
IG	Idade Gestacional
ILA	Índice de Líquido Amniótico
MB	Maior Bolsão
MF	Malformação Fetal
mm	Milímetro
n	Número
o/e LHR	Observado/esperado *lung head ratio*

OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	*Odds ratio* (razão de chances)
PBF	Perfil Biofísico Fetal
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PIG	Pequeno para a Idade Gestacional
RCIU	Restrição ao Crescimento Intrauterino
RP	Razão de Prevalência
RPMO	Rotura Prematura de Membranas Ovulares
RR	Risco Relativo
SILOG	Sistema Integrado de Laudos em Ginecologia e Obstetrícia
SNC	Sistema Nervoso Central
SPSS	*Statistical Package for the Social Science*
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGI	Trato Gastrointestinal
vs.	*versus*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma de pacientes do estudo 35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Quadro resumo da revisão da literatura 24

Tabela 2 - Classificação e descrição das varáveis do estudo 30

Tabela 3 - Dados demográficos e gestacionais das 505 gestantes de fetos com malformações não letais - HC-FMUSP- dezembro de 2013 a maio de 2017.....36

Tabela 4 - Frequências absolutas e relativas dos tipos de malformações encontradas no estudo - HC-FMUSP - dezembro de 2013 a maio de 2017 37

Tabela 5 - Resultados dos 124 cariótipos realizados no estudo - HC-FMUSP - dezembro de 2013 a maio de 2017 37

Tabela 6 - Frequências absolutas e relativas das alterações ultrassonográficas encontradas no estudo- HC-FMUSP- dezembro de 2013 a maio de 2017.....38

Tabela 7 - Variáveis qualitativas e quantitativas com dados dos 505 partos do estudo - HC-FMUSP- dezembro de 2013 a maio de 2017.....38

Tabela 8 - Frequências absolutas e relativas da distribuição dos 505 recém-nascidos de acordo com a idade gestacional do parto - HC-FMUSP - dezembro de 2013 a maio de 2017.....39

Tabela 9 - Descrição das variáveis divididas por grupos de idade gestacional - HC-FMUSP - dezembro de 2013 a maio de 2017.....40

Tabela 10 - Modelo final ajustado das variáveis associadas à prematuridade espontânea e eletiva nos fetos com malformação não letal- HC-FMUSP - dezembro de 2013 a maio de 2017 43

Tabela 11 - Probabilidades estimadas para prematuridade das combinações das variáveis em seis gestantes.....46

Tabela 12 - Modelo final ajustado das variáveis associadas à alteração de vitalidade indicativa de parto nos fetos com malformação não letal - HC-FMUSP - dezembro de 2013 a maio de 2017 47

RESUMO

Fujise LH. *Análise dos fatores associados à prematuridade espontânea e eletiva em fetos com malformação* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

OBJETIVO: Identificar as variáveis associadas ao nascimento prematuro espontâneo e eletivo em fetos com malformações. MÉTODOS: Foi realizado um estudo retrospectivo no Setor de Medicina Fetal do Departamento de Obstetrícia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em São Paulo, Brasil (de dezembro de 2013 a maio de 2017), incluindo 505 gestantes com fetos únicos com diagnóstico ultrassonográfico de malformação não letal com planejamento de nascimento em centro terciário. A associação entre as variáveis e o nascimento prematuro (espontâneo e eletivo) foi analisada por meio de modelos de regressão logística multinomial e binária. No modelo final, as variáveis relacionadas foram selecionadas e o *odds ratio* (OR) foi considerado uma medida de associação de cada variável com o desfecho. RESULTADOS: As variáveis significativas que se associaram ao nascimento prematuro espontâneo foram: parto prematuro espontâneo anterior (OR = 5,74; IC95% 1,82-18,07), oligoidrâmnio no último exame (OR = 5,35; IC95% 1,77-16,18), polidrâmnio no último exame (OR = 4,0; IC 95% 1,83-9,02), malformações do trato respiratório (OR = 2,80; IC95% 1,16-6,76); e malformações gastrointestinais e de parede abdominal (OR = 6,05; IC95% 2,81-13,01); para o parto prematuro eletivo, as variáveis significativas foram alteração de vitalidade indicativa de parto (OR = 15,48; IC95% 6,88-34,81), restrição de crescimento intrauterino (OR = 2,90; IC95% 1,31-6,44) e polidrâmnio no último exame (OR = 4,49; IC95% 1,44-13,96). Uma vez que a alteração de vitalidade foi associada ao nascimento prematuro eletivo, também investigamos essa variável como desfecho. Os fatores independentes para alteração de vitalidade indicativa de parto foram: restrição de crescimento intrauterino (OR = 1,92; IC 95% 1,16-3,19) e oligoidrâmnio no último exame (OR = 9,52; IC95% 3,95-22,90), diabetes mellitus pré-gestacional (OR = 5,58; IC95% 2,25-13,85) e gastrosquise (OR = 2,44; IC95% 1,27-4,69). CONCLUSÕES: Os fatores de risco que predizem o nascimento prematuro espontâneo e eletivo em fetos com malformações foram demonstrados, além de fatores associados à alteração de vitalidade indicativa de parto. Esses achados são de extrema importância para o manejo pré-natal cuidadoso desses casos para que possamos identificar precocemente os fatores que levam ao parto prematuro, a fim de melhorar o prognóstico neonatal e a morbimortalidade.

Descritores: Anormalidades congênitas; Nascimento prematuro; Recém-nascido prematuro; Fatores preditores; Diagnóstico pré-natal.

ABSTRACT

Fujise LH. *Analysis of factors associated with spontaneous and medically induced preterm birth in fetuses with birth defects* (dissertation). São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2021.

OBJECTIVE: To identify the variables associated with spontaneous and medically induced preterm births in fetuses with birth defects. STUDY DESIGN: This was a retrospective study with 505 pregnant women with singleton pregnancy and diagnosis of nonlethal birth defects. The risk factors for preterm birth (spontaneous and medically induced) were analyzed using multinomial and binary logistic regression models. In the final model, the related variables were selected, and the *odds ratio* (OR) was considered a measure of the association of each variable with the outcome. RESULTS: In our study, 14,5% of women had spontaneous preterm birth and 9,3% had medically induced preterm birth. Variables associated with spontaneous preterm birth were previous spontaneous preterm birth (OR=5.74; 95%CI 1.82-18.07), oligohydramnios (OR=5.35; 95%CI 1.77-16.18) and polyhydramnios (OR=4.0; 95%CI 1.83-9.02) in the last exam, respiratory tract defects (OR=2.80; 95%CI 1.16-6.76), and gastrointestinal defects together with abdominal wall anomalies (OR=6.05; 95%CI 2.81-13.01). For medically induced preterm birth the significant variables were abnormal antepartum fetal surveillance indicating delivery (OR=15.48; 95%CI 6.88-34.81), intrauterine growth restriction (IUGR) (OR=2.90; 95%CI 1.31-6.44), and polyhydramnios (OR=4.49; 95%CI 1.44-13.96) in the last exam. Since abnormal antepartum surveillance was strongly associated with medically induced preterm birth, we also investigated this variable as an outcome variable. The independent factors associated with abnormal antepartum fetal surveillance were IUGR (OR= 1.92; 95%CI 1.16-3.19), oligohydramnios (OR=9.52; 95%CI 3.95-22.90) in the last exam, pregestational diabetes mellitus (OR=5.58; 95%CI 2.25-13.85), and fetal gastroschisis (OR=2.44; 95%CI 1.27-4.69). CONCLUSIONS: Risk factors predicting spontaneous and medically induced preterm births in fetuses with birth defects were demonstrated, and so were factors associated with abnormal antepartum fetal surveillance indicative of delivery. These findings are extremely important for careful prenatal management of cases of fetuses with birth defects. The identification of the factors leading to preterm birth in this specific population may improve neonatal prognosis, thereby decreasing morbidity and mortality.

Descriptors: Congenital abnormalities; Preterm birth; Infant premature; Predictive factors; Prenatal diagnosis.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

As malformações fetais ocorrem em até 5% dos nascidos vivos[1] e são resultantes da associação de fatores genéticos, exposições ambientais e, na grande maioria dos casos, tem etiologia desconhecida.[2] Quanto à classificação, a mais utilizada é em relação à gravidade, sendo classificadas como malformações maiores, na presença de comprometimento da função do órgão ou redução da sobrevida, ou menores, na ausência de sequelas graves e permanentes.[3] Podem, ainda, ser classificadas em relação ao número, apresentando-se de forma isolada, ou múltipla, quando há ocorrência de duas ou mais malformações não associadas. A Organização Mundial da Saúde (OMS) define ainda que as anomalias congênitas podem ser detectadas durante o período pré-natal, ao nascimento ou mais tardiamente, podendo ser uma alteração estrutural ou funcional.[4]

A presença de malformação maior aumenta a mortalidade perinatal e neonatal. A média de mortalidade perinatal entre os fetos com malformações está entre 30-50%, e a neonatal entre 20% e 30%.[5] A OMS estimou 292.876 mortes no primeiro mês de vida devido a anomalias congênitas no mundo em 2016.[5] Em países desenvolvidos, como os Estados Unidos da América (EUA), a principal causa de mortalidade infantil e de morbimortalidade na infância devem-se aos defeitos congênitos[6]. Já em países em desenvolvimento, como o Brasil, mesmo com a diminuição da mortalidade nas últimas décadas, as principais causas de mortalidade infantil ainda refletem uma deficiência na assistência ao pré-natal e ao parto.[7] A malformações congênitas e a prematuridade corresponderam a, aproximadamente, 40% dos óbitos em menores de 5 anos em nosso país em 2015.[7] A prematuridade foi apontada como a principal causa de óbito neonatal, com 30,3% dos casos, seguidas da malformação congênita com 22,8% e infecções com 18,5%.[8]

A associação entre as malformações fetais e o parto prematuro já é conhecida, variando entre 4% e 25% de prematuridade nos fetos com malformação congênita.[9-11]

Também foi demostrado que as malformações congênitas são fatores de risco independentes para a morbidade neonatal e mortalidade perinatal em prematuros, com

risco 6,44 vezes maior para a morbidade (IC95% 3,94-10,51) e 3,08 vezes maior para a mortalidade perinatal (IC95% 2,04- 4,65).[12]

Embora muitos estudos mostrem uma associação entre as malformações e o parto prematuro, a maioria deles não diferencia entre parto prematuro espontâneo e eletivo (clinicamente induzido). Por apresentarem vias fisiopatológicas diferentes, é importante estudar separadamente os dois tipos de prematuridade.[13]

Há necessidade do conhecimento dos fatores de risco e preditores de prematuridade na população de fetos com malformação durante o pré-natal, pois já está bem estabelecido na literatura que a avaliação cuidadosa e identificação destes fatores no início do pré-natal,[14] bem como, a forma como este seguimento é realizado impacta diretamente nos dados de prevalência de prematuridade, morbidade e mortalidade neonatal.[15,16]

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

Os objetivos do presente estudo foram:

Avaliar gestantes que realizaram pré-natal no Setor de Medicina Fetal e:

1. Descrever o perfil das gestantes de fetos com malformações atendidas;

2. Descrever as taxas de prematuridade espontânea e eletiva nesta população;

3. Identificar as variáveis associadas à prematuridade espontânea e eletiva nos fetos com malformação.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Importância do pré-natal padronizado em Medicina Fetal

O Ministério da Saúde recomenda que todas as gestantes realizem um pré-natal bem estruturado, com consultas regulares, exames diagnósticos e assistência integral[17]. A identificação de patologias maternas e fetais no início do pré-natal, precisamente no primeiro trimestre, possibilita ações preventivas[14] e melhor assistência ao binômio mãe-bebê. Essas medidas, em conjunto, visam a melhorar resultados maternos e fetais[18], com o objetivo de nascimento de um indivíduo saudável.

O conceito atual de Medicina Materno-Fetal engloba todas as ações realizadas nos períodos anticoncepção, pré e pós-natal, por meio de medidas que visam à prevenção e ao controle de doenças maternas e patologias fetais, na condução e programação do parto e no acompanhamento do recém-nascido, com intervenções e cirurgias após o nascimento, bem como, no seguimento em longo prazo.

Os níveis de prevenção das malformações fetais são: primário, secundário e terciário. O nível primário engloba todas as ações preventivas realizadas no período pré-concepcional e durante a gestação, como a suplementação de micronutrientes, administração de vacinas, aconselhamento genético e controle de doenças maternas. O nível secundário envolve a detecção precoce das malformações por meio das ultrassonografias, realização de procedimentos invasivos diagnósticos e possíveis terapias fetais, além da prevenção da prematuridade, por meio da medida do colo uterino via ultrassom transvaginal. Já a prevenção terciária visa à correção cirúrgica pós-natal, incluindo a programação do parto em centro terciário.[19]

O diagnóstico de malformações fetais tornou-se possível a partir dos anos 70, mas, somente na década de 90, houve uma melhoria na imagem ultrassonográfica que possibilitou o diagnóstico mais precoce destas patologias. A integração da nova especialidade médica à obstetrícia possibilitou melhor assistência ao recém-nascido e à família.[20]

Nas gestantes com fetos apresentando malformação congênita, é essencial que o pré-natal seja realizado em conjunto com uma equipe multidisciplinar, propiciando maior acolhimento, orientação adequada e acompanhamento por equipe especializada antes e após o nascimento.

Farraposo *et al.*[21] estimaram que, do total de malformações diagnosticadas no primeiro trimestre de gestação, cerca de 1,2% eram malformações maiores ou letais, confirmando-se, assim, a necessidade de um pré-natal que possa acolher esta gestante de forma integral desde as primeiras semanas de gestação.

Em nosso serviço, foi implementado o Grupo de Apoio Integral às gestantes e aos familiares de feto com malformação (GAI), visando a um atendimento que utiliza conceitos de cuidados paliativos às gestantes de fetos com prognóstico reservado, que levam à gestação a termo, seja por motivos pessoais, culturais, religiosos, judiciários seja por diagnóstico tardio.[22]

Desta forma, o pré-natal da gestante que tem um feto com malformação deve ser padronizado, com atenção não somente à patologia fetal, mas à prevenção e detecção das doenças maternas e risco de prematuridade, pois estes podem interferir na idade gestacional do parto e, consequentemente, no prognóstico fetal.

3.2 Prematuridade na gestação e fatores de risco

O parto prematuro é definido pela OMS como aquele que ocorre antes das 37 semanas completas de gestação ou com menos de 259 dias, contando com data da última menstruação (DUM). É classificado como espontâneo ou eletivo quando a gestação é interrompida por complicações maternas ou fetais.[23]

A estimativa global de nascimentos prematuros foi de 10,6% em 2014. Aproximadamente, 1 em cada 10 bebês nascem prematuros por ano, totalizando 15 milhões de nascimentos prematuros no mundo. Destes, aproximadamente, 81% se concentram na África e Ásia. As taxas de nascimento prematuro variam 13,4% no Norte da África a 8,7 % na Europa. Nos EUA, a taxa de partos prematuros está em torno de 9,6%. O Brasil encontra-se entre os 10 países com maior número de partos prematuros.[24] Estimou-se que a taxa de prematuridade em 2014 foi de 11,2%[24],

concordante com dados nacionais, mostrando 11,5% de nascimentos prematuros, sendo 60,7% prematuros espontâneos e 39,3% prematuros eletivos.[25]

As complicações da prematuridade são a principal causa de morte em crianças menores de 5 anos, com cerca de 1 milhão de mortes no mundo.[26] Representam 16% das mortes totais e 35% das mortes em recém-nascidos[27], tendo 120 vezes maior risco de morte do que um recém-nascido a termo.[28] Estas crianças apresentam ainda risco de comorbidades em curto e longo prazo. As principais complicações estão listadas a seguir: síndrome do desconforto respiratório, displasia broncopulmonar, enterocolite necrosante, sepse, leucomalácea periventricular, paralisia cerebral, prejuízos no neurodesenvolvimento, alterações visuais e auditivas, além de alterações metabólicas na vida adulta.[28]

No Brasil, foi realizado um grande estudo de coorte com intuito de identificar o perfil da mortalidade neonatal no país. Puérperas foram entrevistadas na Pesquisa Nascer no Brasil entre fevereiro de 2011 e outubro de 2012. Foram identificados 24.061 nascidos vivos e 268 óbitos neonatais, com taxa de mortalidade neonatal de 11,1 óbitos por mil nascidos vivos. A causa de óbito mais prevalente foi a prematuridade, responsável por 30,3% dos casos, seguida da malformação congênita, com 22,8%. Destes 268 óbitos, 81,7% eram prematuros. Este estudo mostrou, ainda, que a presença de malformação aumenta a chance de mortalidade em 16,55 vezes (IC95% 6,47-42,38).[8]

Em 2017, foi publicado um estudo sobre as causas de mortalidade na infância, comparando dados de 1990 e 2015 no Brasil. Houve queda importante da mortalidade em todas as regiões do país e foram observadas mudanças nas causas de morte no decorrer dos anos, indicando uma melhora das condições sanitárias e nutricionais, contudo, a prematuridade ocupou o primeiro lugar nas causas de óbito dos dois períodos analisados, com taxa de mortalidade de 11,35/1.000 nascidos vivos em 1990 e 3,18/1.000 em 2015. Houve diminuição de 72%, porém evidencia a importância de assistência pré-natal, parto e pós-parto, configurando um grande desafio na saúde pública do país.[7]

Apesar de amplamente estudada na literatura e dos esforços das entidades de saúde em melhorar a qualidade do atendimento às gestantes e recém-nascidos, não houve diminuição das taxas de prematuridade ao longo dos anos em todo o mundo. Há grande dificuldade na comparação das taxas de prematuridade por diversos fatores. Nos

países de baixa renda, além da assistência precária, a menor utilização do ultrassom inicial para a conferência de idade gestacional pode aumentar o número de nascimentos prematuros. E, mesmo nos países com melhor renda, faltam dados sobre estes nascimentos. Definições de viabilidade, exclusão de fetos com malformação ou gestação múltipla, e não diferenciação dos tipos de prematuridade, também interferem nos resultados.[24]

Dentre os partos prematuros, a forma espontânea corresponde a, aproximadamente, 2/3 deles. Estima-se que entre 40% e 45% sejam causados por trabalho de parto, e entre 25% e 30% causados por rotura prematura das membranas ovulares (RPMO). A prematuridade eletiva ocorre entre 30% a 35% dos casos, e incluem doenças maternas como pré-eclâmpsia e indicações fetais como a restrição de crescimento intraútero (RCIU).[28,29]

Foram definidos 4 mecanismos fisiopatológicos distintos para a patogênese do parto prematuro.[30] Cada um deles pode ter características epidemiológicas, clínicas e genéticas diferentes:

1. **Ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) materno ou fetal induzido por estresse**

O estresse materno, proveniente de patologias como ansiedade, depressão e estresse pós-traumático, podem ativar o eixo HHA e aumentar em 2 vezes o risco de parto prematuro espontâneo.[31] Já o estresse fetal, causado por insuficiência vascular útero-placentária, pode levar tanto ao parto prematuro espontâneo quanto ao induzido.[32]

Há uma complexa relação entre o estresse e alterações hormonais que precipitam o parto. A exposição ao estresse, seja materna ou fetal, leva ao aumento do hormônio liberador de corticotropina, que ativa o eixo HHA, liberando cortisol e aumento de citocinas inflamatórias.[33]

2. Infecção ou microbiota genital alterada levando à resposta inflamatória exagerada

Patógenos do trato genitourinário e sistêmico, assim como, uma microbiota vaginal alterada, pobre em Lactobacillos[34], mostram associação com parto prematuro espontâneo.

Infecções do trato geniturinário tiveram associação com o parto prematuro espontâneo, mas sua ausência não comprovou reduzir as taxas de prematuridade, diferentemente do tratamento da bacteriúria assintomática.[35,36] A corioamnionite revelou-se responsável por 50% dos partos prematuros antes de 30 semanas.[37] A ação da bactéria é na degradação das membranas fetais, com produção de endotoxinas, que levam à resposta inflamatória, podendo levar à RPMO pré-termo.

3. Hemorragia da decidua

Sangramentos durante a gestação e, principalmente, descolamento de placenta estão associados ao parto prematuro.[38] Além da ativação da cascata de coagulação e fatores hormonais, a hemorragia causada aumenta a contratilidade uterina, levando à prematuridade espontânea. Como o descolamento de placenta relaciona-se à isquemia placentária, doenças maternas como pré-eclâmpsia e sofrimento fetal são também importantes mecanismos nas causas de prematuridade eletiva.

4. Distensão uterina patológica

A distensão uterina está relacionada a condições da gestação atual que levam ao alongamento do miométrio, que também estimulam mediadores inflamatórios que levam a contrações uterinas e dilatação cervical.[39] Podemos destacar as gestações múltiplas, a macrossomia e o polidrâmnio.

3.2.1 Fatores de risco para prematuridade espontânea

Para que ocorra o trabalho de parto espontâneo, vários fatores podem ocorrer simultaneamente ou não, como a contratilidade miometrial, maturação e dilatação do colo uterino e ativação de fatores da membrana, que podem levar ao seu rompimento.[28]

Os fatores de risco para a prematuridade espontânea já foram amplamente estudados e são bastante conhecidos, e se enquadram nos mecanismos acima supracitados.

História obstétrica e ginecológica prévias, fatores sociodemográficos, comportamentais, patologias obstétricas na gestação atual, como infecções, sobredistensão uterina e alterações do colo uterino, podem levar ao adiantamento do trabalho de parto ou RPMO.[28,29]

Outros fatores também impactam na prematuridade como os extremos de idade, baixo nível socioeconômico, falta de acesso a um pré-natal adequado, deficiências nutricionais, estresse e doenças psiquiátricas como a depressão.[31]

O histórico de parto prematuro anterior é um importante preditor para prematuridade espontânea. Ananth *et al.*[40] publicaram, em 2007, um estudo com gestações únicas, comparando a idade gestacional do parto em 3 grupos: primíparas, gestantes com parto anterior a termo (controle) e gestantes com parto prematuro anterior. Observaram maior risco de prematuridade espontânea nas primíparas (RR 1,13; IC95% 1,1-1,16) e nas pacientes com parto prematuro anterior (RR 2,5; IC95% 2,4-2,6). Quando o parto prematuro ocorreu abaixo de 34 semanas, um outro estudo mostrou o risco relativo de 13,56 vezes maior chance de recorrência (IC95%, 11,5-16), ao mesmo tempo, partos a termo parecem diminuir o risco de partos prematuros.[41]

Acredita-se que pode haver fatores genéticos envolvidos, e há maior risco de prematuridade espontânea nas mulheres que nasceram prematuras[42], e também fatores ligados a diferenças étnicas, com mulheres afrodescendentes apresentando maiores taxas de prematuridade, comparadas a mulheres brancas.[43] Esta relação pode ser devido aos polimorfismos geneticos[44], assim como, às condições socioeconômicas menores, com baixa acessibilidade a um bom acompanhamento pré-natal.

Hábitos como o tabagismo podem levar a um maior número de partos prematuros, seja na forma espontânea seja eletiva. Os componentes do cigarro podem causar injúrias

diretas à placenta e circulação, observando-se aumento das taxas de complicações, como descolamento prematuro de placenta, placenta prévia, RCIU e RPMO.[45,46]

Algumas particularidades da gestação atual devem ser observadas durante o pré-natal, que podem levar à prematuridade, como infecções de qualquer sítio, em especial as do trato genitourinário, sangramentos vaginais e contrações uterinas recorrentes, além de sobredistensão uterina devido à macromossomia, a polidrâmnio ou a gestações múltiplas.[47]

Goldenberg *et al.*[48] avaliaram os fatores de risco associados à prematuridade espontânea. Os fatores associados à prematuridade e os riscos relativos foram: contrações uterinas (RR 1,8; IC95% 1,4-2,3), sangramento vaginal (RR 1,5; IC95% 1,1-2,1), infecções pélvicas ginecológicas (RR 1,3; IC95% 1,0-1,6), vaginose bacteriana (RR 1,3; IC95% 0,98-1,6) e colo curto, considerado ≤ 25 mm (RR 3,5; IC95% 2,7-4,6).

Muitos estudos associaram a ocorrência de polidrâmnio ao parto prematuro. Quando o polidrâmnio é devido a malformações fetais e diabetes gestacional, há uma taxa maior de prematuridade que nos idiopáticos, com significância estatística (39% *vs.* 22,2% *vs.* 12,6%, p<0,001).[49] Mesmo quando houve exclusão dos casos de malformação fetal, houve maior incidência de prematuridade no grupo com polidrâmnio, comparado ao controle (25,5% *vs.*7,3%, p<0,001).[50] Outros artigos associaram a severidade do polidrâmnio a maiores taxas de prematuridade.[51] Quando o polidrâmnio é de causa idiopática, não houve associação significativa com parto prematuro.[52,53]

Um artigo de revisão de Bittar *et al.*[29], que avaliou os fatores preditores de prematuridade e formas de prevenção, destacou que 50% das pacientes que evolui em trabalho de parto prematuro não apresentam nenhum dos fatores de risco acima citados, tornando a prevenção primária da prematuridade difícil na prática clínica. Há necessidade de outros indicadores de predição para prematuridade espontânea, pois, mesmo com antecedente de prematuridade, apenas 25% das gestantes evoluem para um novo parto prematuro. Assim, evitam-se tratamentos desnecessários e há redução de custos.

A avaliação do colo uterino ao ultrassom no 2º trimestre é uma importante ferramenta para a prevenção secundária de prematuridade, com possibilidade de uso de progesterona, quando indicado. A medida do colo uterino diminuída nesta ocasião

aumenta o risco de parto prematuro espontâneo.[54] A literatura atual diverge quanto à definição de colo curto, considerando valores inferiores a 20 ou 25 mm no 2º trimestre, sendo que a segunda medida pode aumentar o número de falsos-positivos. Há, ainda, a proposta de associação da história anterior de prematuridade a esta medida, para melhor seguimento das pacientes.[55]

3.2.2 Fatores de risco para prematuridade eletiva

A prematuridade eletiva ou por indicação médica pode ser definida por indução de trabalho de parto antes da 37ª semana de gestação ou cesárea na ausência de início de trabalho de parto ou com membranas ovulares íntegras, e estão incluídas as doenças maternas, alterações placentárias, sofrimento fetal e malformações fetais.

Um estudo retrospectivo avaliou os fatores de risco para prematuridade eletiva. A taxa de partos prematuros nas gestações abaixo de 35 semanas foi de 4,6%, com 23,5% prematuros eletivos. As indicações mais comuns foram pré-eclâmpsia, feto pequeno para idade gestacional, sofrimento fetal e descolamento da placenta, condições ligadas à isquemia placentária. Pelo menos uma destas condições estava presente em 53,2 % dos partos prematuros eletivos e em 17,7% dos partos termos, com risco relativo de 4,9 (IC95% 4,7-5,2).[56]

Em estudo prospectivo realizado em nosso serviço em um período de 4 anos (1998 a 2002), foram avaliadas 100 gestantes de alto risco submetidas a parto prematuro eletivo e encontrou-se a seguinte distribuição nas indicações dos partos: 49,5% por sofrimento fetal anteparto, 21,2% por síndromes hipertensivas, 13,1% por restrição de crescimento fetal e 16,2% por outras causas. Concluiu-se que a causa de indicação do parto influencia nos resultados neonatais, sendo mais graves quanto menor a idade gestacional.[57] Estudos prévios já demonstravam que prematuros eletivos apresentavam maior morbidade que os espontâneos com mesma idade gestacional.[58]

Assim, a diferenciação entre a prematuridade espontânea e eletiva torna-se importante para identificação de qual mecanismo levou ao parto prematuro, e para que busquemos os fatores acima citados e a melhor forma de preveni-los.

3.3 Prematuridade e malformação fetal

Uma complexa interação entre as malformações e o parto prematuro já foi discutida anteriormente na literatura. Swanson[59], em 2013, já apontava a origem multifatorial destas ocorrências, com integração da carga genética, ambiente externo e intrauterino.

A associação entre fetos com malformação e partos prematuros pode ser explicada, basicamente, por três fatores, ou pela interação entre eles:[59]

1. Fator comum que leva tanto à malformação quanto à prematuridade

Hábitos e patologias maternas pré-gestacionais, e suas interações ambientais e genéticas, podem predispor a malformação fetal, e, ao mesmo tempo, ao nascimento prematuro. Fatores comportamentais como o consumo de álcool e tabaco já foram estudados e parecem estar associados aos dois desfechos. Na Síndrome Alcoólica Fetal, há comprometimento estrutural com fácies típica e defeitos de septo cardíaco, além de restrição de crescimento fetal.[60] O aumento de chance de prematuridade e restrição de crescimento fetal está associado a dose, sendo considerada alta acima de 1,5 dose ao dia.[61] O tabagismo pré-concepcional e na gestação também tem efeito dose-dependente, e se mostrou associado a fendas labial e palatina quando o consumo excede 25 cigarros ao dia.[62] Os efeito do cigarro no aumento de chance de parto prematuro espontâneo e eletivo foram elucidados acima.

Doenças maternas como o diabetes pré-gestacional e a obesidade também parecem ser um fator comum. O descontrole glicêmico antes da gestação e nas primeiras semanas do desenvolvimento embrionário podem levar a alterações estruturais, como as malformações cardíacas, e, mais gravemente, à síndrome de regressão caudal. Bell *et al.*[63] apontaram um risco 4 vezes maior para malformações ao nascimento nas gestantes diabéticas comparadas à população geral. Adicionam-se outras complicações como a macrossomia, polidrâmnio e alterações vasculares, com comprometimento útero-placentário, aumentando o risco de parto prematuro espontâneo e eletivo.[64]

A obesidade materna aumenta a chance de malformações cardiovasculares, defeitos de tubo neural, fendas labiais e palatinas, atresia anorretal e redução de membros.[65] Os estudos ainda são controversos em associar a obesidade à maior incidência de parto prematuro espontâneo, porém, o parto prematuro eletivo pode ocorrer, considerando-se o risco aumentado de patologias como pré-eclâmpsia e diabetes gestacional.

2. A própria malformação gerando condições para nascimento prematuro

Estudos anteriores mostraram associação entre a malformação e o parto prematuro. Embora não avaliassem a causa direta, há explicação para que algumas malformações se associem a partos prematuros: a presença de aneuploidias, fetos que cursam com polidrâmnio e as infecções congênitas.

Os defeitos cromossômicos são a causa mais comum de aborto espontâneo, e também se associam à prematuridade. Dentre eles, as trissomias do 21, 18 e 13 apresentam maior prevalência em recém-nascidos abaixo de 1500g e apresentaram idade gestacional média de nascimento de 29,4, 31,8 e 29,6 semanas, respectivamente.[66] Estas taxas podem estar associadas ao cromossomo envolvido, que também implica em suas letalidades.

As malformações fetais que cursam classicamente com polidrâmnio e levam à distensão uterina, e, consequentemente, ao parto prematuro, já são conhecidas por prejudicarem a deglutição e reabsorção fetal de líquido amniótico, seja por alterações neurológicas (anencefalia ou desordens neuromusculares) seja pelo sistema gástrico (atresia de esôfago e duodeno ou teratomas faríngeos).[59]

As infecções congênitas que causam malformação no feto podem, ainda, precipitar o parto, com os mecanismos inflamatórios descritos anteriormente. Dentre elas, destacam-se a sífilis e a infecção por parvovírus, que pode levar à hidropsia fetal, causando óbito ou parto prematuro, ou, ainda, devido ao sofrimento fetal, ser indicado parto prematuro de forma eletiva.[59]

3. Prematuridade eletiva

Neste item, podemos considerar a indicação médica, seja de uma cesárea eletiva seja de indicação de interrupção da gestação por meio de preparo de colo e indução de trabalho de parto antes das 37 semanas para proteção materno-fetal.

Há poucas indicações sustentadas pela literatura, em que a malformação necessite de um parto antecipado para um melhor prognóstico fetal. As gestações múltiplas têm associação aumentada para as malformações[67], e, mesmo que esteja presente em apenas um dos fetos, ambos têm risco de prematuridade e baixo peso, e suas complicações.[68] Além disso, pode haver o acometimento inerente da gemelaridade, como os gêmeos unidos, acárdicos e a Síndrome de Transfusão Feto-Fetal nas gestações monocoriônicas, com aumento de risco de parto espontâneo, bem como, eletivo, quando há indicação de sofrimento fetal.

Dentre as malformações que se acreditava benefício em interromper a gestação prematuramente estão a hérnia diafragmática congênita e a gastrosquise fetal. Foi proposto que o parto antes de completar o termo evitaria a severidade da hipoplasia pulmonar nos fetos com hérnia diafragmática. Stevens *et al.*[69], em 2009, observaram maior sobrevida em bebês nascidos entre 37 e 38 semanas, comparados aos que nasceram entre 39 e 41 semanas (75% *vs.* 65,8%), porém este estudo foi retrospectivo e não houve outros estudo que replicassem dados semelhantes.

Em 2006, Levison *et al.*[70] já haviam mostrado que a sobrevida em bebês com hérnia diafragmática que nasceram prematuramente foi de 30% *vs.* 64% dos que nasceram a termo, e a prematuridade aumentou a mortalidade em 3,45 vezes (IC95% 1,83- 6,50). Um outro estudo também mostrou maior sobrevida nos recém-nascidos com hérnia diafragmática nascidos a termo (73,1 *vs.* 53,5%, $p<0,001$).[71]

Com relação à gastrosquise fetal, a hipótese de diminuir a exposição intestinal ao líquido amniótico e, assim, diminuir danos e promover o retorno mais rápido da função intestinal foi defendido por Hadidi *et al.*[72], que mostraram resultados estatisticamente significativos quando havia a cesárea eletiva precoce (menor que 36 semanas) para a alimentação enteral precoce, menores taxas de complicações e maior incidência de fechamento cirúrgico primário, comparado aos partos vaginais tardios. Outro estudo randomizado não encontrou diferença significativa na antecipação do parto de fetos com

gastrosquise.[73] Já Overcash *et al.*[74] demonstraram que a idade gestacional precoce no parto foi a única variável significativa como um fator preditor de resultados adversos em recém-nascidos com gastrosquise.

Estes exemplos acima sugerem que, independentemente do tipo de malformação, o parto, quando possível, deve ser no termo tardio, para uma maior maturidade pulmonar e diminuição de morbimortalidade.

Pode haver, ainda, a indicação de parto prematuro eletivo, devido a patologias maternas, não necessariamente devido à malformação, por agravamento da patologia, como, por exemplo, na pré-eclâmpsia, ou indicação fetal, como alteração da vitalidade fetal em fetos com RCIU.

3.3.1 Prevalência da prematuridade em fetos com malformação

Em 2000, Rasmussen *et al.*[75] investigaram a relação entre prematuridade e malformações. Este estudo foi realizado em Atlanta, EUA, utilizando dados entre 1989 e 1995, de um programa do *Center for Disease Control and Preventions*, com registros de nascimento e acompanhamento de malformações maiores, acima de 20 semanas, incluindo os óbitos fetais e interrupções da gestação, até 1 ano de vida. Foram excluídos os casos de malformações menores, ou aquelas relacionadas diretamente à prematuridade. A porcentagem de prematuridade no recém-nascidos com malformação foi de 21,5% *vs.* 9,3 % nos sem malformação. O risco de malformação foi 2 vezes maior em bebês prematuros quando comparados aos nascidos a termo (RR 2,43; IC95% 2,30-2,56). Quando avaliados por categoria de idade gestacional, para todas as categorias, houve maior risco de malformação, sendo 3 vezes maior entre 29 e 32 semanas (RR 3,37; IC95% 3,04-3). Como resultados, os autores ainda calcularam os riscos dos tipos de malformação nos recém-nascidos prematuros, que será apresentado adiante.

O primeiro estudo que relacionou malformação fetal e parto prematuro espontâneo na América Latina foi realizado na Argentina por Grandi *et al.*[9], em 2007, com coleta de dados entre 1996 e 2000, extraídos de um banco de dados informatizado com dados maternos e neonatais. Foi realizado um estudo caso-controle e incluídos todos os recém-nascidos vivos após o início do trabalho de parto espontâneo e com

idade gestacional conhecida, com diagnóstico de malformação no pré-natal ou no nascimento. Variáveis maternas e neonatais foram comparadas entre os prematuros e nascidos a termo. A prevalência de malformação entre os prematuros foi de 4,1% comparado a 2% dos termos ($p < 0,001$). Observou-se que os recém-nascidos com malformação têm 2,16 vezes mais chance de nascerem prematuramente do que os sem malformação (OR 2,16; IC95% 1,92-2,40).

Kase *et al.*[10] realizaram um estudo de coorte entre 2000 e 2003, com dados do Registro de Malformações Congênitas de Nova York, para avaliar como as malformações estariam associadas ao nascimento prematuro. Foram incluídas crianças diagnosticadas antes dos dois anos de idade com qualquer anormalidade estrutural, funcional ou bioquímica. Os nascimentos foram divididos em grupo de idade gestacional. A taxa de malformação para recém-nascidos a termo nesta coorte foi de 2,7% e 5,9% para bebês prematuros. Foi identificado o aumento de 2,2 vezes o risco de nascer prematuro na presença de alguma malformação (RR 2,2; IC95% 2,01-2,40). Observou-se também aumento no risco para todas as categorias de prematuridade, sendo o risco quase 3,5 vezes maior de nascer abaixo de 32 semanas (RR 3,45; IC95% 2,95-4,04). Recém-nascidos com mais de uma malformação tiveram 72% mais chance de nascer prematuro comparados aos que tinham apenas uma malformação. Quando a malformação era múltipla, houve aumento de 1,72 vezes na chance de nascerem prematuros (RR 1,72; IC95% 1,37-2,15).

Um estudo multicêntrico, com dados entre 1995 e 2000, foram compilados por Honein *et al.*[76]. Foram avaliados 6.883.582 nascidos vivos em 13 estados americanos, com registro de malformação fetal até 1 ano de idade. A taxa de prematuridade entre os recém-nascidos com malformações maiores foi de 18,3%. A maior parte dos partos prematuros ocorreu entre a 32ª e 36ª semana de gestação (71,9%). As malformações foram 2,65 vezes mais comuns entre os nascidos prematuros comparados aos nascidos a termo (RP 2,65; IC95% 2,62-2,68), e 5,25 vezes mais comuns entre os nascidos prematuros entre a 24ª e 31ª semana, comparados aos nascidos a termo (RP 5,25, IC95% 5,15-5,35).

Purisch *et al.*[77] coletaram registros de nascimento no período de 1979 a 1997, de bebês com malformações, diagnosticadas no pré-natal ou ao nascimento, excluíram gestações múltiplas e alterações cromossômicas. A prematuridade foi categorizada e

foram considerados 8 grupos de malformações principais. Considerando qualquer malformação, houve aumento de 2,6 vezes no risco de prematuridade (OR 2,6; IC95% 2,4-2,9) e 3,2 vezes no risco de prematuridade abaixo de 35 semanas (OR 3,2; IC95% 2,9-3,6). A presença de múltiplas malformações também está associada a risco aumentado de prematuridade (OR 7,2; IC95% 4,7-11,0) e é 8 vezes maior em gestações abaixo de 35 semanas (OR 8,0; IC95% 4,6-14,1), na ausência de cromossomopatia.

Em 2015, Miguel-Verges *et al.*[78] publicaram dados de um estudo americano multicêntrico, com bebês nascidos de 1997 a 2003, que avaliou a associação entre malformações, prematuridade e fetos pequenos para a idade gestacional (PIG). Foram excluídos os que tinham alterações cromossômicas ou gênicas. A classificação das malformações foi feita em categorias específicas e também levou em consideração o número, sendo isoladas ou múltiplas, quando havia 2 ou mais malformações não relacionadas e não associadas a síndromes. Foram ainda categorizadas quanto à idade gestacional de nascimento: 24-28 semanas, 29-33 semanas, 34-36 semanas, e os nascidos entre 37 e 42 semanas foram a categoria de referência. Com relação à idade gestacional, os recém-nascidos com malformação foram mais propensos a nascer prematuros, comparados aos nascidos a termo (22,5% *vs.* 8,3%, p <0,001) e em idade gestacional mais precoces. E também de serem PIG (17,2% *vs.* 7,8%, p <0,001). Comparando-se as 3 categorias de nascimento, a chance de nascer prematuro aumentou para todas as malformações. A chance de prematuridade foi maior para bebês com malformações isoladas e múltiplas, quando comparadas ao controle (OR 2,8; IC 95% 2,6-3,1 e OR 5,9; IC 95% 5,2-6,1, respectivamente).

3.3.2 Tipos de malformação fetal

Um dos fatores mais importantes que influencia na prematuridade são os tipos de malformação ou sua subcategorização, quando analisados separadamente.

Os mesmos artigos supracitados avaliaram essas associações, porém não há uma padronização com relação à divisão por grupos anatômicos, utilização da Classificação Internacional de Doenças (CID) ou cada patologia isoladamente.

Rasmussen *et al.*[75]selecionaram 24 tipos de defeitos congênitos para a análise. Este foi um dos primeiros trabalhos a identificar que o risco de prematuridade variava com a categoria de malformação. Os riscos relativos para esses grupo quando analisados isoladamente foram: espinha bífida (RR 2,2; IC95% 1,05-4,02), defeito de septo ventricular (RR 2,41; IC95% 1,93-3,0), atresia intestinal e anorretal (RR 3,09; IC95% 1,37-6,53), hipospadia (RR 1,73; IC95% 1,43-2,08), agenesia renal (RR 5,27; IC95% 2,63-10,3), pé torto (RR 1,95; IC95% 1,42-2,63) e gastrosquise (RR 9,34; IC95% 5,29-16,6).

Grandi *et al.*[9] investigaram quais tipos específicos de malformação tiveram maior risco de nascer prematuro, além de quantificar o risco de parto prematuro espontâneo nestes fetos. Foram identificados com maior chance de nascimento prematuro as displasias esqueléticas (OR 10,78; IC95% 2,85- 35,40), defeitos de parede abdominal (OR 6,16; IC95% 1,84-20,30), múltiplas anomalias (OR 3,15; IC95% 1,60-6,12) e defeitos menores (OR 1,84; IC95% 1,25-2,70).

Kase e Visintainer[10] dividiram as malformações por sistemas orgânicos e apenas 2 categorias não apresentaram risco aumentado para prematuridade (doenças pulmonares e tumor). Dentre os defeitos estruturais, encontrou-se maior risco de nascer prematuro quando houve malformação de sistema nervoso central (RR 5,42; IC95% 3,99- 7,36), defeitos cardíacos (RR 3,39; IC95% 2,86-4,02) e de parede abdominal (RR 3,02; IC95% 1,34-6,83).

Honein *et al.*[76] quantificaram o risco de malformação e o grau de prematuridade, dividindo entre prematuro moderado os que nasceram entre 32 e 36 semanas, e prematuro extremo entre 24 e 31 semanas. Os partos prematuros extremos tiveram maior associação aos seguintes grupos de malformações: sistema nervoso central (RP 16,23, IC95% 15,49-17,0), defeitos do trato respiratório (RP 11,51; IC95% 10,81-12,25) e defeitos cardíacos (RP 9,29; IC95% 9,03-9,56); já os partos prematuros moderados: malformação do SNC (RP 4,31; IC95% 4,15-4,48) e defeitos cardíacos (RP 3,15; IC95% 3,08-3,21). Entre as subcategorias, houve forte associação em prematuros moderados na anencefalia (RP 9,57; IC95% 7,77-11,79), hidrocefalia (RP 5,44; IC95% 5,07-5,85), fístula traqueoesofágica, atresia/estenose de esôfago (RP 6,01; IC95% 5,39-6,70) e agenesia/disgenesia renal (RP 5,13; IC95% 4,68-5,62).

Todas as malformações principais isoladas (fenda labial ou palatina, hérnia diafragmática, malformações urogenitais, cardiopatias, espinha bífida, onfalocele/gastrosquise, defeitos traqueoesofágicos e agenesia renal) estudadas por Purich *et al.*[77] apresentaram risco aumentado de parto prematuro, especialmente nas idades gestacionais mais precoces.

Miquel-Verges *et al.*[78] mostraram que a chance de nascer entre a 24ª e a 28ª semana de gestação é maior em fetos com atresia/estenose intestinal (OR 13,2; IC95% 6,6-26,7), seguidos por defeitos do septo cardíaco (OR 12,8; IC95% 8,5-19,3) e atresia de esôfago (OR 11,1; IC95% 5,2-23,7). Fetos com gastrosquise (OR 19,5; IC95% 14-27), anencefalia (OR 14,6; IC95% 7,4-28,9), atresia/estenose intestinal (OR 22; IC95% 15,8-30,7), atresia de esôfago (OR 12,8; IC95% 8.9-18,5) e hidrocefalia (OR 8,3; IC95% 5,4-12,7) apresentaram maior risco de nascer entre a 29ª e a 33ª semana de gestação, assim como, entre a 34ª e a 36ª semana, porém com razão de chance diferente (OR 16,6; IC95% 13,6-20,2; OR 6,6; IC95% 4,1-10,6; OR 10,3; IC95% 8,2-12,9; OR 5,7; IC95% 4,5- 7,4 e OR 5,3; IC95% 4,0-7,1) para cada malformação respectivamente.

Um estudo nacional, prospectivo, realizado por Almeida *et al.*[79], em 2014, identificou fatores epidemiológicos de risco para os fetos com malformações fetais. Foram incluídas 275 gestantes, com início de seguimento pré-natal em qualquer trimestre da gestação. As malformações foram classificadas por grupos anatômicos, encontrando-se associação de prematuridade para todos os grupos. As malformações gastrointestinais e parede abdominal tiveram aumento no risco de prematuridade de 5,96 vezes (IC95% 1,99-7,84) e as hidropsia fetais em 28,16 vezes (IC95% 4,98-159,38).

O tipo mais comum de malformação congênita são as cardiopatias, com prevalência aproximada de 7 casos por 1000 nascidos vivos. Laas *et al.*[80] estimaram o risco de prematuridade em recém-nascidos cardiopatas. Mostraram taxa de 13,5% de partos prematuros, com 2 vezes maior chance de prematuridade que a população geral (IC95% 1,6-2,5). Este risco aumentado persistiu, mesmo após exclusão de cromossomopatias e outras anomalias (OR 1,7; IC95% 1,3-2,1), com 11,5% dos recém-nascidos cardiopatas prematuros. A chance de nascimento prematuro espontâneo comparado à população geral foi 2,6 vezes maior (IC95% 2,0-3,5) e não houve risco aumentado significativo quando a prematuridade é medicamente induzida (OR 1,1; IC95% 0,8-1,6). Por categoria de cardiopatias, encontrou 23,8% de partos prematuros

para as anomalias da junção atrioventricular e valvas, e 20,8% para os corações univentriculares. O risco para parto prematuro variou entre as categorias de cardiopatias, sendo 2,4 vezes maior nas anomalias das junções atrioventriculares (IC95% 1,4-4,2).

Somente um artigo abordou os defeitos do sistema nervoso central (SNC). Brown *et al.*[81] revisaram a literatura e encontraram taxa de prematuridade em defeitos cerebrais congênitos de 33,1%, que é bem maior que a taxa de prematuros sem malformações (9,3%) e em outras malformações maiores (21,5%). O risco relativo para prematuridade em fetos com malformações do SNC comparados aos sem malformação é de 3,56 vezes maior (IC95% 3,28-3,87) e chance de prematuridade aumentada em 4,83 vezes (IC95% 4,27-5,46). Foi observado também associação entre múltiplos defeitos cerebrais e nascimentos prematuros, sendo os principais subtipos de malformações únicas associados à hidrocefalia (65,2%), à anencefalia (57,7%), à encefalomalacia multicística (50,5%), à hidranencefalia (38,5%) e à holoprosencefalia (33,3%).

A Tabela 1 sumariza os principais artigos que associaram prematuridade e malformação fetal.

Tabela 1 - Quadro resumo da revisão da literatura

Autor, ano de publicação, país	Objetivo	Local e coleta de dados	População	Grupo controle	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão	Principais resultados	Limitações do estudo ou considerações	Fator associado à prematuridade
Rasmussen, SA, 2000, EUA.	Investigar a relação entre prematuridade e malformações congênitas.	Atlanta, 1989 à 1995, dados até o primeiro ano de vida.	1.664 crianças prematuras com malformação.	23.851 crianças prematuras sem malformação.	Malformações maiores, ≥ 20 semanas, óbitos fetais e interrupções da gestação e nascidos vivos até o primeiro ano de vida.	Malformações menores ou relacionadas à prematuridade.	• Risco de malformação foi 2 x maior em bebês prematuros quando comparado aos termos; • Aumento de risco quando avaliados os defeitos por grupos anatômicos: - espinha bífida (RR 2,2; IC95% 1,05-4,02), - defeito de septo ventricular (RR 2,41; IC95%1,93-3,0), - atresia intestinal e anorretal (RR 3,09; IC95%1,37-6,53), - hipospadia (RR 1,73; IC95%1,43-2,08), - agenesia renal (RR 5,27; IC95%2,63-10,3), - pé torto (RR 1,95; IC95%1,42-2,63), - gastrosquise (RR 9,34; IC95%5,29-16,6).	Uso da certidão de nascimento como fonte da idade gestacional.	Tipo de defeito.
Grandi C, 2007, Argentina.	Determinar quais malformações são fatores de risco para a prematuridade espontânea.	Buenos Aires, 1996 à 2000, com dados pré-natais ou do nascimento.	121 recém-nascidos prematuros com malformação.	413 recém-nascidos termos com malformação.	Recém-nascidos nascidos vivos após trabalho de parto espontâneo e idade gestacional conhecida, com malformação detectada no pré-natal ou no nascimento.	Malformações detectadas durante o seguimento.	• Recém-nascidos com malformação tem 2 x maior chance de nascer prematuro comparado aos sem malformação; • Os tipos de defeitos com maiores chances de nascer prematuros foram: - displasias esqueléticas (OR 10,78; IC95% 2,85-35,40), - defeitos de parede abdominal (OR 6,16; IC95% 1,84-20,30), - malformações múltiplas (OR 3,15; IC95% 1,60-6,12), - defeitos menores (OR 1,84; IC95% 1,25-2,70).	Malformações diagnosticadas durante o seguimento não foram consideradas; exclusão de alguns potenciais fatores de risco, como infecções maternas.	Tipo de defeito.
Kase JS, 2007, EUA.	Investigar como as malformações congênitas estão associadas à prematuridade.	Nova York, 2000 à 2003, com dados até os 2 anos de idade.	2.910 crianças com malformações.	–	Casos com alguma anormalidade estrutural, funcional ou bioquímica até 2 anos de idade.	IG desconhecida ou condições inerentes à prematuridade.	• Crianças com malformação tem 2,2 x mais chance de nascerem prematuras, sendo 3,45 x maior de nascerem prematuros extremos (<32 semanas); • A malformação múltipla aumenta o risco de nascer prematuro em 1,72x; • Quando avaliadas as malformações por sistemas orgânicos específicos, houve aumento do risco de nascer prematuro para 11 delas, exceto para malformações pulmonares e tumores.	• Falta de dados de óbitos fetais e abortos, • Banco de dados dependente de relatórios hospitalares e médicos, • Malformações diagnosticadas em ambiente ambulatorial podem não ser notificadas.	Tipo de defeito, múltiplas malformações.

continua

conclusão

Tabela 1 - Quadro resumo da revisão da literatura

Autor, ano de publicação, país	Objetivo	Local e coleta de dados	População	Grupo controle	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão	Principais resultados	Limitações do estudo ou considerações	Fator associado à prematuridade
Honein MA, 2009, EUA.	Avaliar a associação entre prematuridade e malformações maiores.	Estudo multicêntrico, 1995 à 2000, dados até 1 ano de idade.	229.740 malformações maiores.	–	Malformações maiores até um ano de idade.	Nascimentos <24 semanas ou >44 semanas; condições específicas associadas à prematuridade.	• Malformações foram 2,65 x mais comuns entre os prematuros e 5,25 x mais comuns entre os prematuros extremos comparados aos termo • Principais associações entre malformações e prematuros extremos (24-31 semanas): malformação do SNC (RP 16,23; IC95% 15,49-17), defeitos do trato respiratório(RP 11,51; IC 10,81-12,25) e defeitos cardíacos (RP 9,29; IC95% 9,03-9,56); • Principais associações entre malformações e prematuros moderados (32-36 semanas): malformação do SNC (RP 4,31; IC95% 4,15-4,48) e defeitos cardíacos (RP 3,15; IC95% 3,08-3,21); • Quando analisada as subcategorias, forte associação entre os prematuros moderado e :defeitos de parede abdominal (RP 9,24; IC95% 8,58-9,95), anencefalia (RP 9,57; IC95% 7,77- 11,79), hidrocefalia (RP 5,44; IC95% 5,07-5.85) e agenesia renal (RP 5,13; IC95% 4,68-5,62).	• Aumento de número de recém-nascidos entre 20 e 27 semanas devido à melhor assistência, • Diagnostico pré-natal mais precoce propiciando a interrupções eletivas, • Perda de dados de algumas variáveis.	Tipo de defeito.
Purisch SE, 2008, EUA.	Estimar o risco de prematuridade em gestações com 1 ou mais malformações.	Missouri,1978 à 1997, com dados do pré-natal e parto.	3.653 recém-nascidos com malformação.	675.040 recém-nascidos sem malformação.	Diagnóstico no pré-natal ou no momento do nascimento.	Óbitos fetais, gestações múltiplas, abortos e anormalidades cromossômicas.	• Risco aumentado de prematuridade para todas as malformações individuais; • Aumento de chance de nascer prematuro quando encontrada qualquer malformação < 35 semanas (OR 3,2; IC95% 2,9-3,6), • Aumento de chance de nascer prematuro quando encontrada qualquer malformação < 28 semanas (OR 4,8; IC95% 4,0-5,7), • Aumento de 8 vezes maior chance de nascer prematuro quando múltiplas malformações (OR 8,0; IC95% 4,6-14,1).	Possível subnotificação de malformações no banco de dados, não diferenciou prematuridade espontânea de eletiva.	Malformação maior, múltiplas malformações e tipo de defeito.
Miguel-Verges F 2015, EUA.	Investigar a associação entre malformações, prematuridade e pequeno para idade gestacional.	Multicêntrico, 1997 à 2007, com dados entre 6 semanas e 24 meses após o parto.	18.737 recém-nascidos com malformação.	7.999 recém-nascidos sem malformação.	Nascidos vivos únicos com uma ou mais malformações.	Anormalidades cromossômicas ou gênicas.	• Crianças com malformação tiveram mais chance de nascer prematuras e pequenas para idade gestacional que os controles, • Maiores chance de nascer prematuro para cada subgrupo de idade gestacional: - 24-28 semanas: atresia/estenose intestinal (OR 13,2; IC95% 6,6-26,7), defeitos do septo cardíaco (OR 12,8; IC95% 8,5-19,3), - 29-33 semanas: gastrosquise (OR 19,5; IC95% 14-27), anencefalia (OR 14,6; IC95% 7,4-28,9), - 34-36 semanas: gastrosquise (OR 16,6; IC95% 13,6-20,2), anencefalia (OR 6,6; IC95% 4,1-10,6).	• Amostras pequenas em alguns fenótipos, • Informações de indicação dos partos indisponíveis, • Informações limitadas sobre o uso de tabaco e álcool.	Tipo de defeito.

Como exposto acima, há uma associação de fatores que levam os fetos com malformação a nascerem prematuros, porém a literatura é escassa na análise separada entre prematuridade espontânea e eletiva. O acompanhamento e o tratamento das malformações fetais é agravado quando há prematuridade envolvida, exigindo cuidados intensivos que implicam aumento de custos ao serviço de saúde e à família. Assim, torna-se importante o reconhecimento das diferentes variáveis nesta população específica para que possamos adotar medidas preventivas para tais desfechos.

4 MÉTODOS

4 MÉTODOS

4.1 Casuística

Este estudo foi desenvolvido no Departamento de Obstetrícia, na Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

Foram avaliadas, de forma retrospectiva, gestantes referenciadas de outros serviços, com achado de alguma anormalidade no exame ultrassonográfico entre dezembro de 2013 a maio de 2017. Essas gestantes, posteriormente, realizaram pré-natal no setor de Medicina Fetal e parto no HC-FMUSP. Por se tratar de estudo retrospectivo, foi dispensada a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projeto de Pesquisa (CAPPesq) e encontra-se em Anexo (Anexo A).

4.2 Metodologia de seleção das pacientes

As gestantes foram atendidas no setor de Medicina Fetal e de Ecocardiografia Fetal para avaliação e confirmação do diagnóstico de malformação. Cada caso foi analisado e, aqueles em que os fetos se beneficiariam com a programação do parto em serviço terciário para possível intervenção ou cirurgia e acompanhamento pós-natal, foram encaminhados ao pré-natal da Medicina Fetal no Ambulatório do HC-FMUSP. A seleção dos casos acompanhados em nosso serviço é realizada pelo assistente responsável de cada setor segundo critérios de gravidade fetal e necessidade de nascimento em centro terciário.

4.3 Critérios de inclusão

Foram incluídas no estudo as gestantes com os seguintes critérios:

- Fetos únicos com diagnóstico ultrassonográfico de malformação fetal não letal com necessidade de nascimento em centro terciário para programação de intervenção e acompanhamento pós-natal;
- Acompanhamento pré-natal e parto no HC-FMUSP, com dados completos;
- Ausência de fetos com cariótipo com trissomias do 13 e 18;
- Não ser submetida à cirurgia intrauterina;
- Ausência de infecção fetal (confirmada por reação em cadeia da polimerase (PCR) por amniocentese).

4.4 Seguimento das gestantes de fetos com malformação

O seguimento das gestantes com fetos portadores de malformação foi realizado de acordo com cada setor e protocolo vigente na Clínica Obstétrica do HC-FMUSP. Para cada tipo de malformação, é realizado um tipo de acompanhamento ultrassonográfico específico, e programação do parto em conjunto com a equipe multidisciplinar: obstetrícia, neonatologia e especialidades cirúrgicas quando necessário.

4.5 Coleta de dados

Os dados foram coletados por meio de sistemas informatizados (Sistema de Enfermaria, SILOG e Ecoplus).

4.6 Descrição das variáveis estudadas

As variáveis estudadas encontram-se listadas na tabela abaixo (Tabela 2). Separamos as variáveis em maternas, gestacionais, quanto aos tipos e número de malformações, ultrassonográficas e do parto, e neonatais.

Tabela 2 - Classificação e descrição das varáveis do estudo

Variáveis	Classificação	Descrição
Variáveis Maternas		
Idade	Em anos	
Cor da pele	Branca/não branca	
Estado civil	Com/sem companheiro	
Tabagismo atual	Sim/Não	
Primigesta	Sim/Não	Paciente com primeira gestação no momento do estudo
Nulípara	Sim/Não	Paciente sem partos anteriores
Abortos anteriores	Sim/Não	Paciente que teve um ou mais abortos anteriores à gestação atual
Parto vaginal anterior	Sim/Não	
Intercorrências em gestações anteriores	Sim/Não	Qualquer intercorrência materna ou fetal referida em gestações anteriores
Prematuridade espontânea anterior	Sim/Não/primigesta	Parto prematuro espontâneo anterior
Malformações congênitas anteriores	Sim/Não	Filho anterior com qualquer tipo de malformação ao nascimento
Comorbidades prévias	Sim/Não	Qualquer comorbidade materna anterior à gestação
Hipertensão arterial sistêmica (HAS)	Sim/Não	
Diabetes mellitus (DM)	Sim/Não	
Variáveis Gestacionais		
Idade gestacional (IG)	Em semanas	Estimada pela DUM e confirmada por ultrassonografia realizada no primeiro trimestre, preferencialmente até 12 semanas. Se não houver concordância com a DUM, é considerada a idade gestacional da ultrassonografia.
IG do início do acompanhamento	Em semanas	IG que realizou o primeiro ultrassom e o acompanhamento neste serviço;
Complicações na gestação atual	Sim/Não	Doenças maternas desenvolvidas na gestação atual
Diabetes mellitus gestacional (DMG)	Sim/Não	
Pré-eclâmpsia	Sim/Não	

continua

continuação

Tabela 2 - Classificação e descrição das varáveis do estudo

Variáveis	Classificação	Descrição
Variáveis Gestacionais		
Amniocentese	Sim/Não	Realização de procedimento invasivo: amniocentese diagnóstica por procedimento guiado por ultrassonografia, via transplacentária ou transamniótica, com coleta de líquido amniótico para avaliação de cariótipo fetal
Cariótipo fetal	não realizado/normal/ alterado	Estudo dos cromossomos obtidos pré ou pós- natal
Tipo de malformação fetal (MF) por sistemas anatômicos		
		Principal MF identificada
MF Sistema Nervoso Central (SNC) e coluna	Sim/Não	Malformações do sistema nervoso central e de coluna
MF Cardíacas	Sim/Não	Malformações cardíacas
MF Torácicas	Sim/Não	Malformações torácicas
MF Trato gastrointestinal (TGI) e parede abdominal	Sim/Não	Malformações do trato gastrointestinal ou de parede abdominal
MF Geniturinárias	Sim/Não	Malformações do trato geniturinário
MF Extremidades	Sim/Não	Malformações de face, extremidades, ósseas e partes moles
Derrames	Sim/Não	Edema de pele, ascite, derrame pleural ou associados
Número de malformações		
Isolada	Sim/Não	Uma malformação maior principal, ou uma malformação maior principal e uma ou mais malformações menores, ou malformações maiores que afetam um único sistema ou malformações maiores numa sequência malformativa
Múltipla	Sim/Não	Duas mais malformações maiores
Variáveis Ultrassonográficas		Realizadas no último exame antes do parto
Líquido amniótico		Medida do índice de líquido amniótico (ILA), por meio da técnica da soma dos quatro quadrantes[82]
Normal	Sim/Não	entre 8 e 18

continua

conclusão

Tabela 2 - Classificação e descrição das varáveis do estudo

Variáveis	Classificação	Descrição
Variáveis Ultrassonográficas		
Oligoidrâmnio	Sim/Não	ILA ≤ 5
Polidrâmnio	Sim/Não	ILA > 25
Restrição de crescimento intrauterino (RCIU)	Sim/Não	Peso fetal estimado pela ultrassonografia abaixo do percentil 10 da curva de Hadlock[83], independentemente da idade gestacional
Alteração do estudo Dopplervelocimétrico	Sim/Não	Alteração do fluxo das artérias umbilicais, com aumento de resistência, diástole zero ou reversa
Alteração de vitalidade indicativa de parto	Sim/Não	Alteração no perfil biofísico fetal (PBF), cardiotocografia ou estudo Dopplervelocimétrico
Variáveis do parto e neonatais		
Idade gestacional do nascimento	Em semanas	
Termo	Sim/Não	
Prematuridade	Sim/Não	Fetos nascidos antes de 37 semanas de gestação ou 259 dias, segundo a OMS[23]
Prematuridade espontânea	Sim/Não	Decorrente de trabalho de parto prematuro ou RPMO
Prematuridade eletiva	Sim/Não	Decorrente de doenças maternas ou indicações fetais
Via de parto vaginal	Sim/Não	
Peso ao nascimento	Em gramas	
Sexo	Feminino/masculino/indeterminado	

4.7 Análise estatística

Para a descrição dos resultados, foram utilizadas as frequências relativas (percentuais) e absolutas (n) das variáveis qualitativas. Para as variáveis quantitativas, foram utilizadas as medidas de tendência central: média e mediana; e para dispersão dos dados: desvio padrão, valor mínimo e valor máximo.

Para avaliar a associação entre as variáveis qualitativas, foram utilizados os Testes Qui-Quadrado com correção de Yates e Exato de Fisher, quando valor esperado ≤ 5.

Na análise dos desfechos foram estimadas as *odds ratios* (OR) e seus respectivos intervalos de 95% de confiança (IC95%). O desfecho prematuridade foi categorizado quanto à idade gestacional de nascimento: termos, prematuros espontâneos e eletivos. Foram realizadas as análises univariada e múltipla para o modelo de regressão multinomial. O grau de ajuste do modelo e a parcimônia foram avaliados pelos critérios *Akaike Information Criterion* (AIC) e o *Bayesian Information Criterion* (BIC), considerando adequado p< 0,05. A análise de regressão logística binária univariada e múltipla foi aplicada para o desfecho alteração de vitalidade. O teste Hosmer - Lemeshow foi utilizado para avaliar a qualidade do ajuste do modelo.

Para a modelagem múltipla, consideramos as variáveis que tiveram valor $p < 0,2$ na análise univariada e variáveis com relevância clínica. A técnica de modelagem foi Stepwise, com inserção em ordem decrescente dos valores de p.

Adotou-se o nível de significância de 5%. Foi utilizado o programa SPSS (*Statistical Package for the Social Science*) versão 20 para a construção do banco de dados e análises estatísticas.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

Foram avaliadas 590 pacientes com gestação única nos Ambulatórios de Medicina Fetal e Ecocardiografia Fetal, entre dezembro de 2013 a maio de 2017, na Clínica Obstétrica do HC-FMUSP, com não inclusão na casuística final de 46 fetos com diagnóstico ultrassonográfico de doença letal ou cariótipo com trissomias do 18 e 13 (7,7%), 21 óbitos fetais (3,5%), 11 fetos submetidos à cirurgia fetal no período (1,8%) e 7 fetos com confirmação de infecção fetal por PCR (polimerase *chain reaction*) em amniocentese (1,1%).

O fluxograma com o total de pacientes encontra-se na Figura 1.

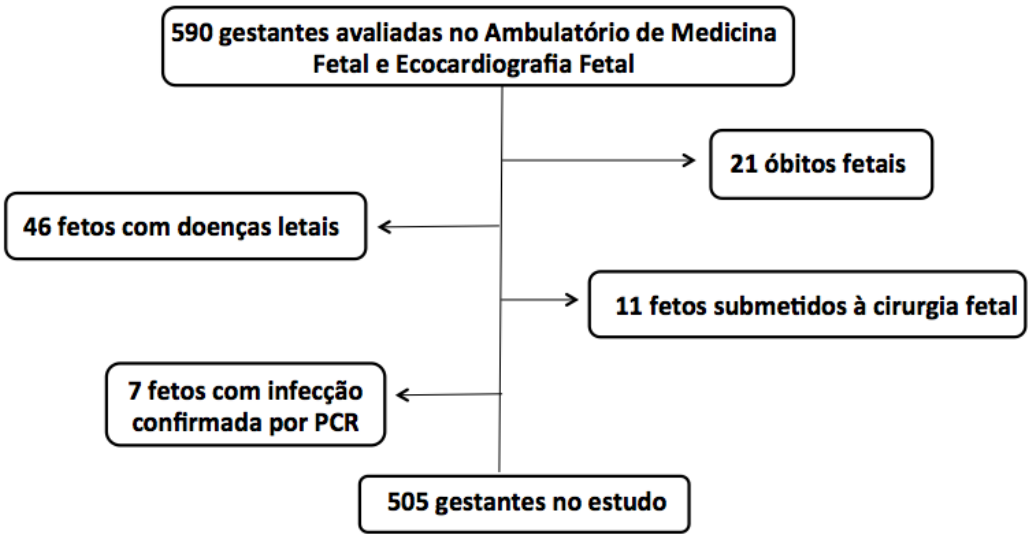

Figura 1 - Fluxograma de pacientes do estudo

5.1 Características demográficas e gestacionais das pacientes

Os dados demográficos e gestacionais encontram-se descritos na Tabela 3.

Tabela 3 - Dados demográficos e gestacionais das 505 gestantes de fetos com malformações não letais - HC-FMUSP- dezembro de 2013 a maio de 2017

Variáveis Qualitativas	Frequências absolutas	Frequências relativas
	(n)	(%)
Branca	415*	82,8
Com Companheiro	297*	60,4
Tabagista	20	4,0
Primigesta	211	41,8
Nulípara	251	49,7
Abortos anteriores	102	20,2
Parto vaginal anterior	146**	58,1
Intercorrências em gestações anteriores	67	13,3
Prematuridade anterior	25	5,0
Feto anterior com malformação	16	3,2
Complicações na gestação atual	135	26,7
DMG	62	12,3
DHEG	29	5,7
Comorbidades prévias	109	21,6
HAS	41	8,1
DM pré-gestacional	22	4,4
Amniocentese diagnóstica	120	23,8
Cariótipo alterado	23	18,5
Variáveis Quantitativas	**Média (Mín-Máx)**	**Desvio Padrão**
Idade (anos)	27,21 (14-46)	6,82
IG do início do acompanhamento (semanas)	27,70 (10,71-39,14)	5,51

DMG: Diabetes mellitus gestacional, DHEG: Doença hipertensiva específica da gestação, HAS: hipertensão arterial sistêmica, DM: diabetes mellitus.
* Dados não disponíveis, sendo *n* de 501 para branca, 492 para com companheiro.
** Considerando 251 pacientes não nulíparas e os partos que se têm informação.

5.2 Características ultrassonográficas e procedimentos realizados

Entre as malformações mais prevalentes, destacam-se as cardíacas, com 203 (40,2%) fetos acometidos, 104 (20,6%) com alterações no sistema nervoso central e coluna; e 98 (19,4%) com malformação do trato gastrointestinal e parede abdominal. A distribuição dos tipos de malformação por grupos anatômicos encontra-se na Tabela 4. Quando se classifica por número de malformações, temos 66 (12,3%) fetos com 2 ou mais malformações.

Tabela 4 - Frequências absolutas e relativas dos tipos de malformações encontradas no estudo - HC-FMUSP - dezembro de 2013 a maio de 2017

Tipo de malformação	Frequências absolutas (n)	Frequências relativas (%)
MF Cardíacas	203	40,2
MF SNC e coluna	104	20,6
MF TGI e parede abdominal	98	19,4
MF Geniturinárias	70	13,9
MF Extremidades, face e partes moles	59	11,7
MF Torácicas	43	8,5
Derrames	10	2,0
Número de malformações	**N= 499**	
Isolada	433	86,8
Múltipla	66	13,2

SNC: Sistema nervoso central, TGI: Trato gastrointestinal

Foram realizados 120 (24,45%) procedimentos invasivos (amniocentese diagnóstica) e obtidos 124 cariótipos, sendo 4 deles realizados pós-parto. Destes, 101 foram resultados normais (81,5%) e os demais com alguma alteração não letal. Os resultados de cariótipo encontram-se listados na Tabela 5.

Tabela 5 - Resultados dos 124 cariótipos realizados no estudo - HC-FMUSP - dezembro de 2013 a maio de 2017

Resultado do cariótipo	Frequências absolutas (n)	Frequências relativas (%)
46, XY	59	47,6
46, XX	42	33,9
47, XY+21	6	4,8
47, XX+21	5	4,0
45, X0	3	2,4
Translocação	3	2,4
Mosaicismo	3	2,4
Inversão	2	1,6
Deleção	1	0,8

Com relação aos últimos exames ultrassonográficos realizados, foram avaliadas as alterações de líquido amniótico, como oligoâmnio e polidrâmnio, restrição de crescimento intrauterino e alteração de Dopplerfluxometria. Foram observados 176 (35,5%) fetos com restrição de crescimento intrauterino, 47 (9,5%) com polidrâmnio, 27 (5,4%) fetos com oligoidrâmnio. A alteração do estudo Dopplervelocimétrico, considerando alterações da artéria umbilical, foi encontrada em 10 (2,1%) pacientes. O resumo dos dados ultrassonográficos encontra-se na Tabela 6.

Tabela 6 - Frequências absolutas e relativas das alterações ultrassonográficas encontradas no estudo- HC-FMUSP- dezembro de 2013 a maio de 2017

Tipo de alteração	Frequências absolutas (n)	Frequências relativas (%)
RCIU	176/496	35,5
Polidrâmnio	47/497	9,5
Oligoidrâmnio	27/497	5,4
Alteração do estudo Dopplervelocimétrico	10/489	2,1

RCIU**:** Restrição de crescimento intrauterino.

5.3 Dados do parto

Os dados do parto encontram-se na Tabela 7.

Tabela 7 - Variáveis qualitativas e quantitativas com dados dos 505 partos do estudo - HC-FMUSP- dezembro de 2013 a maio de 2017

Variáveis qualitativas	Frequências absolutas (n)	Frequências relativas (%)
Via de parto vaginal	126	25
Alteração de vitalidade indicativa de parto	106	21,0
Sexo masculino	253	50,4
Sexo feminino	243	48,4
Sexo indeterminado	6	1,2
Variáveis quantitativas	**Média (Mín-Máx)**	**Desvio Padrão**
Idade gestacional do nascimento (semanas)	37,57 (27,29-41,14)	± 2,18
Peso ao nascimento (gramas)	2784,91 (770-6520)	± 694,68

Os recém-nascidos foram divididos em 3 grupos, de acordo com a idade gestacional do parto. A Tabela 8 mostra a distribuição dos recém-nascidos nos três grupos. Do total de 505 fetos estudados, 120 (23,8%) nasceram prematuramente, sendo 73 (14,5%) prematuros espontâneos e 47 (9,3%) prematuros eletivos.

Tabela 8 - Frequências absolutas e relativas da distribuição dos 505 recém-nascidos de acordo com a idade gestacional do parto - HC-FMUSP - dezembro de 2013 a maio de 2017

Grupo	Frequências absolutas (n)	Frequências relativas (%)
Não prematuros (termos)	385	76,2
Prematuros espontâneos	73	14,5
Prematuros eletivos	47	9,3

5.4 Análise dos dados por grupo

A Tabela 9 mostra as variáveis analisadas divididas por grupo de acordo com a idade gestacional do parto. Para avaliação da associação entres as variáveis, foi utilizado o teste de Qui-Quadrado e Exato de Fisher, quando adequado. Valores de *p* estatisticamente significativos foram destacados em negrito.

Tabela 9 - Descrição das variáveis divididas por grupos de idade gestacional - HC-FMUSP - dezembro de 2013 a maio de 2017

Variáveis	Total	Termo	Prematuro espontâneo	Prematuro eletivo	*Valor p*
	(n=505)	(n=385)	(n=73)	(n=47)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Cor branca	415/501 (82,8)	320/382 (83,8)	58/73 (79,5)	37/46 (80,4)	0,613[1]
Com companheiro	297/492 (60,4)	236/377 (62,6)	39/72 (54,2)	22/43 (51,2)	0,181[1]
Tabagismo atual	20 (4,0)	12 (3,1)	6 (8,2)	2 (4,3)	0,102[2]
Nulípara	251 (49,7)	188 (48,8)	39 (53,4)	24 (51,1)	0,757[1]
Aborto anterior	102 (20,2)	76 (19,7)	21 (28,8)	5 (10,6)	0,050[2]
Intercorrência em gestações anteriores	67 (13,3)	43 (11,2)	15 (20,5)	9 (19,1)	0,056[1]
Prematuridade espontânea anterior					
Primigesta	251 (49,7)	188 (48,8)	39 (53,4)	24 (51,1)	0,097[2]
Sim	25 (5)	15 (3,9)	8 (11)	2 (4,3)	
Não	229 (45,3)	182 (47,3)	26 (35,6)	21 (44,7)	
Malformações congênitas anteriores	16 (3,2)	8 (2,1)	6 (8,2)	2 (4,3)	0,057[2]
Comorbidades prévias	109 (21,6)	85 (22,1)	9 (12,3)	15 (31,9)	**0,031**[1]
HAS	41 (8,1)	33 (8,6)	3 (4,1)	5 (10,6)	0,338[2]
DM pré-gestacional	22 (4,4)	19 (4,9)	0	3 (6,4)	0,077[2]
Complicações na gestação atual	135 (26,7)	98 (5,5)	20 (27,4)	17 (36,2)	0,309[1]
Pré-eclâmpsia	29 (5,7)	21 (5,5)	3 (4,1)	5 (10,6)	0,278[2]
DMG	62 (12,3)	49 (12,7)	5 (6,8)	8 (17)	0,193[1]
Amniocentese	120 (23,8)	86 (22,3)	20 (27,4)	14 (29,8)	0,397[1]
Cariótipo alterado	23 (18,5)	15 (3,9)	1 (1,4)	7 (14,9)	**0,016**[2]

continua

conclusão

Tabela 9 - Descrição das variáveis divididas por grupos de idade gestacional - HC-FMUSP - dezembro de 2013 a maio de 2017

Variáveis	Total	Termo	Prematuro espontâneo	Prematuro eletivo	*Valor p*
Malformação por sistema anatômico					
Cardíaca	203 (40,2)	180 (46,8)	12 (16,4)	11 (23,4)	**<0,001**[1]
TGI e parede abdominal	98 (19,4)	53 (13,8)	31 (42,5)	14 (29,8)	**<0,001**[1]
SNC e coluna	104 (20,6)	88 (22,9)	11 (15,1)	5 (10,6)	0,071[2]
Geniturinária	70 (13,9)	52 (13,5)	10 (13,7)	8 (17)	0,813[1]
Torácica	43 (8,5)	30 (7,8)	11 (15,1)	2 (4,3)	0,085[2]
Extremidades, face e partes moles	59 (11,7)	43 (11,2)	11 (15,1)	5 (10,6)	0,637[1]
Derrames	10 (2,0)	3 (0,8)	3 (4,1)	4 (8,5)	**0,002**[2]
Número de malformações					
Isolada	433 (85,7)	332 (86.2)	63 (86.3)	38 (80.9)	0,625[1]
Múltipla	66 (13,1)	50 (13)	10 (13,7)	6 (12,8)	0,985[1]
RCIU no último exame	176/496 (35,5)	121/378 (32)	26/72 (36,1)	29/46 (63)	**<0,001**[1]
ILA no último exame	(n=497)	(n= 378)	(n= 72)	(n= 47)	
Normal	423 (85,1)	342 (90,5)	48 (66,7)	33 (70,2)	**<0,001**[1]
Oligoidrâmnio	27 (5,4)	12 (3,2)	8 (11,3)	7 (14,9)	
Polidrâmnio	47 (9,5)	24 (6,3)	16 (22,2)	7 (14,9)	
Alteração do estudo Dopplervelocimétrico no último exame	10/489 (2,1)	5/373 (1,3)	0/64 (0)	5/44 (11,4)	**0,002**[2]
Sexo	n= 502	n= 393	n= 73	n= 46	
Masculino	253 (50,4)	180 (47)	45 (61,6)	28 (60,9)	0,081[2]
Feminino	243 (48,4)	198 (51,7)	27 (37)	18 (39,1)	
Indeterminado	6 (1,2)	5 (1,3)	1 (1,4)	0	
Alteração de vitalidade indicativa de parto	106 (21)	62 (16,1)	11 (15,1)	33 (70,2)	**<0,001**[1]

HAS: hipertensão arterial sistêmica, DM: diabetes mellitus, DMG: Diabetes mellitus gestacional, TGI: trato gastrointestinal, SNC: sistema nervoso central, RCIU: restrição de crescimento intrauterino, ILA: índice de líquido amniótico, [1] Teste de Chi-Quadrado; [2] Teste Exato de Fisher

5.5 Análise dos fatores associados à prematuridade

Foi ajustado o modelo de regressão multinomial para o desfecho prematuridade com as três categorias: não prematuro (termo), prematuro espontâneo e prematuro eletivo. A categoria termo foi considerada como referência.

Consideramos um modelo log-linear da forma:

$$\log(\frac{pk}{p1}) = b0 + b1 * x1 + b2 * x2 + ... + b20 * x20 \text{, com } k = 2,3,4...$$

Em que $p1$ é a probabilidade de ser termo, $p2$ é a probabilidade de ser prematuro espontâneo e $p3$ é a probabilidade de ser prematuro eletivo. O $b0$ é o intercepto (constante), o b é o incremento médio nos valores. Os valores x são as variáveis preditoras e estão descritas abaixo:

- $x1$ representa intercorrências em gestações anteriores;
- $x2$ representa HAS;
- $x3$ representa DM pré-gestacional;
- $x4$ representa tabagismo atual;
- $x5$ representa prematuridade espontânea anterior;
- $x6$ representa malformações congênitas anteriores;
- $x7$ representa amniocentese;
- $x8$ representa cariótipo fetal;
- $x9$ representa complicações na gestação atual;
- $x10$ representa alteração de vitalidade indicativa de parto;
- $x11$ representa sexo;
- $x12$ representa abortos anteriores;
- $x13$ representa RCIU no último exame;
- $x14$ representa ILA no último exame;
- $x15$ representa MF SNC;
- $x16$ representa MF cardíacas;
- $x17$ representa MF torácicas;
- $x18$ representa MF gastrointestinais;

- $x19$ representa MF geniturinárias;
- $x20$ representa MF extremidades;
- $x21$ representa derrames;
- $x22$ representa gastrosquise.

A análise univariada encontra-se no Anexo B e o modelo completo encontra-se no Anexo C. Foram consideradas as covariáveis significativas após a avaliação da associação descrita acima ou por relevância clínica.

As variáveis significativas que tiveram associação com a prematuridade espontânea foram: prematuridade espontânea anterior, ILA no último exame, e as malformações cardíacas, torácicas e gastrointestinais. Para a prematuridade eletiva, tiveram associação a alteração de vitalidade indicativa de parto, RCIU no último exame, ILA no último exame e malformações cardíacas. Assim, foi ajustado o modelo final com apenas estas covariáveis. Os resultados destes ajustes estão na Tabela 10.

Tabela 10 - Modelo final ajustado das variáveis associadas à prematuridade espontânea e eletiva nos fetos com malformação não letal- HC-FMUSP - dezembro de 2013 a maio de 2017

	Covariáveis	**Coeficiente (erro padrão)**	**OR (IC 95%)**	**Valor *p***
Prematuridade espontânea	Intercepto	-2,15 (0,30)		
	Prematuridade espontânea anterior = sim	1,74 (0,58)	5,74 (1,82-18,07)	0,003
	Prematuridade espontânea anterior = não	-0,07 (0,30)	0,93 (0,51-1,70)	0,818
	Oligoidrâmnio	1,67 (0,56)	5,35 (1,77-16,18)	0,003
	Polidrâmnio	1,40 (0,40)	4,06 (1,83-9,02)	0,001
	MF cardíacas	-0,95 (0,40)	0,38 (0,17-0,84)	0,018
	MF torácicas	1,03 (0,44)	2,80 (1,16-6,76)	0,021
	MF TGI e parede abdominal	1,80 (0,39)	6,05 (2,81-13,01)	< 0,001
Prematuridade eletiva	Intercepto	-3,46 (0,44)		
	Alteração de vitalidade indicativa de parto	2,74 (0,41)	15,48 (6,88-34,81)	< 0,001
	RCIU	1,06 (0,40)	2,90 (1,31-6,44)	0,009
	Polidrâmnio	1,50 (0,57)	4,49 (1,44-13,96)	0,009
	MF cardíacas	-1,65 (0,48)	0,19 (0,07-0,48)	0,001

OR, *odds ratio*; IC, intervalo de confiança; MF, malformações; RCIU, restrição de crescimento intrauterino

Assim, podemos definir que, fixadas as demais variáveis, a chance de prematuridade espontânea é 5,35 vezes maior quando há oligoidrâmnio no último exame (IC95% 1,77-16,18) e 4,06 vezes maior quando há polidrâmnio no último exame (IC95% 1,83-9,02).

A chance de prematuridade espontânea é 2,80 vezes maior quando há malformação torácica (IC95% 1,16-6,76) e 6,05 vezes maior quando há alteração de parede abdominal ou trato gastrointestinal (IC95% 2,81-13,01).

Comparado ao grupo primigesta, a chance de prematuridade espontânea é 5,74 vezes maior quando há história de prematuridade em gestação anterior (IC95% 1,82-18,07) e não há indícios de chance aumentada do grupo que não teve prematuridade espontânea anterior, quando comparada ao grupo primigesta (OR 0,93; IC95% 0,51-1,70).

Fixadas as demais variáveis, há 15,48 vezes maior chance para a prematuridade eletiva quando há alteração de vitalidade indicativa de parto (IC95% 6,88-34,81) e 2,90 vezes maior chance quando há RCIU no último exame (IC95% 1,31-6,44).

A chance de prematuridade eletiva é 4,49 vezes maior quando há polidrâmnio no último exame quando comparado ao valor de líquido normal (IC95% 1,44-13,96), e não há indícios de chance aumentada do grupo oligoidrâmnio quando comparado ao grupo de valor de ILA normal (OR 1,05; IC95% 0,31-3,50).

Não há indícios de aumento de chance de prematuridade espontânea ou eletiva quando há malformação cardíaca.

Com base nestes ajustes, pôde-se determinar a probabilidade estimada para cada categoria de nascimento:

Probabilidade de ser termo:

$$p1 = \frac{1}{1 + \exp[-2{,}15 + (1{,}74 * x5 = prem\ esp\ ant) - (0{,}71 * x5 = não) + (1{,}67 * x14 = oli) + (1{,}40 * x14 = poli) - (0{,}95 * x16 = sim) + (1{,}03 * x17 = sim) + (1{,}80 * x18 = sim)] + \exp[-3{,}46 + (2{,}74 * x10 = sim) + (1{,}06 * x13 = sim) + (0{,}05 * x14 = oli) + (1{,}50 * x14 = poli) - (1{,}65 * x16 = sim)]}$$

Probabilidade de ser prematuro espontâneo:

$$p2 = \frac{\exp[-2{,}15 + (1{,}74 * x5 = prem\ esp\ ant) - (0{,}71 * x5 = não) + (1{,}67 * x14 = oli) + (1{,}40 * x14 = poli) - (0{,}95 * x16 = sim) + (1{,}03 * x17 = sim) + (1{,}80 * x18 = sim)]}{1 + \exp[-2{,}15 + (1{,}74 * x5 = prem\ esp\ ant) - (0{,}71 * x5 = não) + (1{,}67 * x14 = oli) + (1{,}40 * x14 = poli) - (0{,}95 * x16 = sim) + (1{,}03 * x17 = sim) + (1{,}80 * x18 = sim)] + \exp[-3{,}46 + (2{,}74 * x10 = sim) + (1{,}06 * x13 = sim) + (0{,}05 * x14 = oli) + (1{,}50 * x14 = poli) - (1{,}65 * x16 = sim)]}$$

Probabilidade de ser prematuro eletivo:

$$p3 = \frac{\exp[-3{,}46 + (2{,}74 * x10 = sim) + (1{,}06 * x13 = sim) + (0{,}05 * x14 = oli) + (1{,}50 * x14 = poli) - (1{,}65 * x16 = sim)]}{1 + \exp[-2{,}15 + (1{,}74 * x5 = prem\ esp\ ant) - (0{,}71 * x5 = não) + (1{,}67 * x14 = oli) + (1{,}40 * x14 = poli) - (0{,}95 * x16 = sim) + (1{,}03 * x17 = sim) + (1{,}80 * x18 = sim)] + \exp[-3{,}46 + (2{,}74 * x10 = sim) + (1{,}06 * x13 = sim) + (0{,}05 * x14 = oli) + (1{,}50 * x14 = poli) - (1{,}65 * x16 = sim)]}$$

Com bases nas equações acima, foi possível estimar as probabilidades de cada uma das gestantes da amostra, sendo realizadas 288 combinações possíveis, que se encontram em Anexos (Anexo D).

Para exemplificar, consideraremos 6 casos dispostos na Tabela 11.

Tabela 11 - Probabilidades estimadas para prematuridade das combinações das variáveis em seis gestantes

Prematuridade espontânea anterior	RCIU no último exame	ILA no último exame	MF Cardíacas	MF Torácicas	MF Gastrointestinais	Alteração de vitalidade indicativa de parto	P1	P2	P3
Não	Sim	Normal	Não	Não	Sim	Sim	0,41	0,14	0,45
Primigesta	Sim	Normal	Sim	Não	Não	Não	0,79	0,03	0,18
Sim	Não	Oligoidrâmnio	Não	Sim	Sim	Não	0,04	0,95	0,00
Sim	Sim	Oligoidrâmnio	Sim	Sim	Não	Sim	0,07	0,15	0,78
Sim	Não	Polidrâmnio	Sim	Não	Não	Sim	0,24	0,24	0,52
Primigesta	Sim	Oligoidrâmnio	Sim	Não	Não	Sim	0,08	0,01	0,91

P1= Probabilidade de termo, P2= Probabilidade de prematuro espontâneo, P3= Probabilidade de prematuro eletivo.

Considerando a forte associação entre parto prematuro eletivo e alteração de vitalidade indicativa de parto, foram avaliadas as variáveis que tiveram significância estatística na análise univariada e de importância clínica, e um modelo de regressão logística binária para esse desfecho foi ajustado.

Os fatores independentes para alteração de vitalidade indicativa de parto foram: RCIU e oligoidrâmnio no último exame, diabetes mellitus pré-gestacional e gastrosquise, ajustados para hipertensão gestacional e cariótipo anormal, e esses resultados são mostrados na Tabela 12.

Tabela 12 - Modelo final ajustado das variáveis associadas à alteração de vitalidade indicativa de parto nos fetos com malformação não letal - HC-FMUSP - dezembro de 2013 a maio de 2017

Covariáveis	Coeficiente (erro padrão)	OR (IC 95%)	Valor p
Intercepto	-2,12 (0,18)		
RCIU	0,65 (0,25)	1,92 (1,16-3,19)	0,011
Oligoidrâmnio	2,25 (0,44)	9,52 (3,95-22,90)	<0,001
DM pré-gestacional	1,72 (0,46)	5,58 (2,25-13,85)	< 0,001
Gastrosquise	0,89 (0,33)	2,44 (1,27-4,69)	0,007

OR, *odds ratio*; IC, intervalo de confiança; RCIU, restrição de crescimento intrauterino, DM, diabetes mellitus

A alteração de vitalidade indicativa de parto é 1,92 vezes maior quando há RCIU no último exame (IC95% 1,16-3,19) e 9,52 vezes maior quando há oligoidrâmnio no último exame (IC95% 3,95-22,90). A presença de DM pré-gestacional aumenta em 5,58 vezes a indicação de parto por alteração de vitalidade (IC95% 12,25-13,85) e o achado de gastrosquise aumenta em 2,44 vezes (IC95% 1,27-4,69).

A análise univariada encontra-se no Anexo E e o modelo completo encontra-se no Anexo F. Foram consideradas as covariáveis significativas após a avaliação da associação descrita acima ou por relevância clínica.

Com base nestes ajustes, pôde-se determinar a probabilidade estimada para este desfecho:

Probabilidade de não ter alteração de vitalidade indicativa de parto:

$$p1 = \frac{1}{1 + \exp[\,-2{,}12 + (0{,}65 * x13 = sim) + (2{,}25 * x14 = oli) + (1{,}72 * x3 = DM\ preg) + (0{,}89 * x22 = sim)]}$$

Probabilidade de ter alteração de vitalidade indicativa de parto:

$$p2 = \frac{\exp[\,-2{,}12 + (0{,}65 * x13 = sim) + (2{,}25 * x14 = oli) + (1{,}72 * x3 = DM\ preg) + (0{,}89 * x22 = sim)]}{1 + \exp[\,-2{,}12 + (0{,}65 * x13 = sim) + (2{,}25 * x14 = oli) + (1{,}72 * x3 = DM\ preg) + (0{,}89 * x22 = sim)]}$$

As probabilidades para alteração de vitalidade indicativa de parto encontram-se em Anexos (Anexo G).

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

Apesar de previamente conhecida a forte associação entre as malformações fetais e os nascimentos prematuros, não há um consenso de causalidade e associação: se as malformações são causa direta para o nascimento prematuro ou se existem fatores comuns que contribuem para os dois desfechos, e quais fatores de risco têm maior influência na prematuridade destes fetos.

Mesmo com os avanços na assistência neonatal, as taxas de prematuridade e suas consequências em curto e longo prazo não se alteraram ao longo dos últimos anos na maior parte do mundo. A maioria dos estudos prévios que correlacionou prematuridade com malformação fetal não diferenciou prematuridade espontânea de eletiva. O conhecimento dos tipos de prematuridade podem ser úteis nas estratégias de prevenção, por isso consideramos importante dividir estes dois desfechos, pois trata-se de fisiopatologias e taxas de mortalidade diferentes[13], e, no presente estudo, encontramos fatores de associação para cada um deles.

6.1 Prematuridade espontânea

Nosso estudo identificou uma associação entre parto prematuro espontâneo e as seguintes variáveis: oligoidrâmnio e polidrâmnio no último exame, malformação torácica, malformação gastrointestinal e de parede abdominal, e prematuridade espontânea anterior.

Em relação às variáveis ultrassonográficas realizadas no último exame antes do parto, as alterações do líquido amniótico foram significativas, com maior chance de parto prematuro quando oligoidrâmnio (OR 5,35; IC95% 1,77 -16,18) e polidrâmnio (OR 4,06; IC95% 1,83-9,02) estavam presentes.

Já é conhecida a associação entre as malformações fetais e alteração direta de líquido amniótico, sejam elas causadas diretamente pela malformação, como a baixa produção urinária nas malformações e obstruções do trato urinário para o oligoidrâmnio, e o aumento de líquido amniótico devido, principalmente, às obstruções gastrointestinais ou alterações neuromusculares que impedem a deglutição fetal.

Em nossa amostra, encontramos um porcentual de 5,4% (27/497) de casos com oligoidrâmnio, semelhante ao encontrado na literatura, o qual se apresenta em até 5% de todas as gestações.[84] Quando considerados somente os prematuros, encontramos 3% (15/497) de oligoidrâmnios, um pouco acima da literatura, que descreve menos de 1%, visto que a diminuição de líquido amniótico é mais acentuada com o decorrer da gestação. Acreditamos que esta pequena diferença seja por nossa amostra ser de um centro de referência formada apenas de fetos com malformação.

Almeida *et al.*[79] encontraram 28,8% de oligoidrâmnio em fetos com malformação do trato urinário, com 12,5 vezes maior chance de oligoidrâmnio na presença destas alterações (IC95% 1,58 - 99,38). As malformações do trato urinário cursam com até 38% dos casos de oligoidrâmnio considerados graves (ILA $\leq$ 3)[84], e, considerando as anomalias cromossômicas sem malformação do trato urinário, podem estar presentes em até 4,4% dos casos[83].

Em nosso estudo, encontramos 18,5% (13/70) de malformações do trato urinário com oligoidrâmnio no último exame realizado, sendo 5 casos (7,1%) prematuros espontâneos e 3 (4,2%) eletivos, e 1,4% (3/21) de oligoidrâmnio quando há alteração de cariótipo e sem malformação genitourinária.

Outro estudo mostrou que, nas gestações entre 24 e 34 semanas, na presença de malformação fetal, foi observado 10% de líquido amniótico diminuído e 25% de oligoidrâmnio, demonstrando que as malformações fetais maiores cursam com redução de líquido amniótico, com aumento de 5 vezes na prevalência quando o ILA é limítrofe, e aumento em mais de 10 vezes quando há oligoidrâmnio. Este estudo mostrou ainda que, na ausência de malformações, o oligoidrâmnio estava associado à RCIU e a parto prematuro, seja espontâneo seja eletivo.[85]

É importante ressaltar que o achado de oligoidrâmnio nas gestações de fetos com malformação, principalmente quando é observado no segundo trimestre, cursa com hipoplasia pulmonar, óbito fetal e com baixas taxas de sobrevida, em torno de 1,5%[39].

O polidrâmnio, que ocorre em torno de 2% das gestações, também está associado a resultados adversos, como parto prematuro, descolamento prematuro de placenta e malformações fetais.[86] A taxa de polidrâmnio associada às malformações é em torno de 34%, e tem como principais causas o sistema nervoso central com alterações do reflexo de deglutição, malformações no sistema gastrointestinal que impedem a deglutição e o aumento da produção urinária, além da associação de fatores maternos como o diabetes gestacional mal controlado.[87]

Em nosso estudo, observamos uma frequência de 9,5% de casos de polidrâmnio (47/497), e, se considerarmos os valores de líquido aumentado, o porcentual aumenta para 19,5% (97/497). Uma hipótese para os nossos valores serem maiores que os observados em estudos anteriores é nossa população apenas de fetos com malformação. Dentre as malformações mais associadas ao polidrâmnio, encontramos 31,9% (15/47) casos com malformação de SNC, 19,1% (9/47) com malformações de trato gastrointestinal. Encontramos, ainda, 2 casos com alteração no cariótipo, sendo 1 mosaico de Turner e 1 trissomia do 21 (4,2%), e 8 casos (17%) com doença materna, como diabetes prévio ou gestacional. Estes achados encontram-se similares ao estudo de Liu *et al.*, que demonstraram 30% de anomalias fetais, 4% anomalias cromossômicas e 8% de doenças maternas como causas de polidrâmnio.[87]

A prematuridade espontânea associada ao polidrâmnio pode ser explicada pela sobredistensão uterina, que leva ao início das contrações e à ruptura das membranas ovulares, levando ao trabalho de parto.

Estudos anteriores apontaram que o polidrâmnio é um fator de risco independente para nascimento prematuro em populações com malformação, e que o polidrâmnio grave é mais fortemente associado a malformações congênitas do que o polidrâmnio leve ou moderado[88], além disso, as taxas de nascimentos prematuros abaixo de 34 semanas aumenta quanto maior o valor de líquido amniótico.

Em nosso estudo, observamos 48,9% (23/47) de nascimentos prematuros quando o último exame realizado tinha polidrâmnio, sendo 16 casos (34%) prematuros espontâneos.

Nosso estudo demonstrou ainda um risco aumentado para nascimento prematuro quando há um tipo específico de malformação, assim como já mostrado em estudos anteriores.[9,75,79]

O tipo de malformação mais associada à prematuridade espontânea encontrada em nosso estudo foi a que classificamos como defeitos gastrointestinais e de parede abdominal, com OR 6,05 (IC95% 2,81-13,01), semelhante a outros estudos[9,75]. Grandi *et al.*[9] estudaram o risco para prematuridade espontânea, e encontrou 6,16 vezes maior chance (IC 95%, 1,84-20,30) de prematuridade quando havia defeitos de parede abdominal. Rasmussem *et al.*[75] investigaram a relação entre prematuridade e as malformações congênitas, com aumento de risco de prematuridade para atresia anorretal, atresia intestinal e gastrosquise isolada, com respectivos riscos relativos: 3,09 (IC95% 1,37 -6,53), 7,90 (IC95% 3,74 -16,7), e 9,34 (IC95% 5,29 -16,6). Almeida *et al.*[79] observaram um aumento de 5,96 vezes de prematuridade na presença de malformações do trato gastrointestinal (IC95% 1,99- 17,84).

Em nosso estudo, classificamos as malformações gastrointestinais e de parede abdominal no mesmo grupo por envolverem lesões que afetam os mesmos órgãos.

A prematuridade espontânea nas malformações gastrointestinais é mais facilmente entendida pelas obstruções totais ou parciais do trato digestório que cursam com polidrâmnio. Ainda assim, a taxa de detecção pelo ultrassom é de 34%, e pode não ser facilmente evidenciada até o terceiro trimestre.[89]

A gastrosquise é um defeito de parede abdominal, que envolve a exposição direta das alças intestinais ao líquido amniótico, e tem como principais complicações: a restrição de crescimento intrauterino, prematuridade e óbito fetal. A prematuridade em fetos com gastrosquise ocorre em, aproximadamente, 60% dos casos [90], sendo a forma espontânea em torno de 50%.[91,92]

Em nossa amostra, encontramos um percentual de 51,5% (33/64) de prematuros com gastrosquise, similar aos dados da literatura, e considerando os prematuros espontâneos, a gastrosquise representou 32,8% (21/64) do total de casos.

Acredita-se haver um fator inflamatório comum no desencadeamento do trabalho de parto nos fetos com gastrosquise, que é associado à própria lesão intestinal, que intensifica os fatores pró-inflamatórios e deflagra o trabalho de parto ou ruptura prematura de membranas, além do estresse fetal.[90]

Encontramos também maior chance de nascer prematuramente nas malformações torácicas. A incidência de prematuridade em fetos com hérnia diafragmática é alta, variando entre 22-34 %.[93] Estudos anteriores mostraram que recém-nascidos prematuros

tem menor chance de sobrevida que recém-nascidos no termo.[70] Barbosa *et al*. estudaram os fatores associados à prematuridade espontânea em fetos com hérnia diafragmática, encontrando um preditor ultrassonográfico para o parto prematuro: o/e LHR (observado/esperado *lung head ratio*). Esta medida ultrassonográfica é usada na prática clínica para avaliar o prognóstico pré e pós-natal, em que menores valores estão associados a pior prognóstico pós-natal, com maiores taxas de mortalidade e hipertensão pulmonar.[93]

Em nosso estudo, encontramos uma frequência de prematuridade nas malformações torácicas em torno de 30% (13/43). Destes, encontramos 11 casos (84,6%) da forma espontânea. A malformação mais frequente foi a hérnia diafragmática, com 29 dos 43 casos (67,4%) de malformação torácica.

Outras malformações torácicas não costumam cursar com partos prematuros espontâneos de forma isolada, por exemplo, as malformações adenomatoides císticas, quando há ausência de hidropsia, que é a principal complicação, cursa com taxa de 95% dos nascidos vivos, com idade gestacional média de parto de 38,5 semanas.[94,95]

Estudos anteriores mostraram que os riscos de fetos com cardiopatias é 2 vezes maior no bebês prematuros[80], quando comparados com os nascidos a termo, e 16% de todos os fetos com cardiopatia nascem prematuros, havendo um aumento na taxa de mortalidade.[96]

Observamos que os fetos com cardiopatias tiveram uma taxa de prematuridade de 11,3% (23/203), muito próxima ao encontrado na literatura. Em 2016, Laas *et al*.[80] mostraram que 13,5% dos neonatos com cardiopatias nasceram prematuramente. Mesmo após a exclusão de cromossomopatias e outras anomalias, 11,5% dos recém-nascidos com cardiopatias eram prematuros. O estudo também descobriu que a probabilidade de parto prematuro espontâneo em comparação com a população em geral aumentou 2,6 vezes (IC95% 2,0-3,5). Em nosso estudo, a malformação cardíaca não aumentou a chance de nascimento prematuro espontâneo (OR 0,38; IC 95%, 0,17-0,84). Isso pode ser justificado pela comparação com outras malformações maiores que apresentam taxas de prematuridade superiores às das cardiopatias congênitas.

Esses são dados extremamente interessantes, uma vez que os defeitos cardíacos são o tipo de malformação mais comum. Além disso, para fetos que requerem intervenção cirúrgica ou correção, o nascimento a termo, sem as sequelas da

prematuridade, proporciona melhores resultados em longo prazo, principalmente no que se refere ao desenvolvimento neuropsicomotor.[96]

Alguns fatores de risco para prematuridade, que já são previamente conhecidos para a prematuridade espontânea, também foram confirmados em nosso estudo. Encontramos uma maior chance de nascimento prematuro quando a gestante tinha história de prematuridade espontânea anterior (OR 5,74; IC95% 1,82-18,07). Este fator de risco já foi evidenciado em estudos prévios, sendo um dos fatores clínicos de maior relevância.[9,97] Assim, é de extrema importância a história obstétrica da paciente.

6.2 Prematuridade eletiva

Nosso estudo identificou uma associação entre parto prematuro eletivo e as seguintes variáveis: alteração de vitalidade indicativa de parto, polidrâmnio e RCIU.

Identificamos associação com as variáveis ultrassonográficas realizadas, com aumento de 4,49 vezes na chance de parto prematuro eletivo na presença de polidrâmnio (IC95% 1,44-13,96) e de 2,9 vezes na chance de o feto apresentar RCIU no último exame antes do parto (IC95%1,31-6,44).

O polidrâmnio isolado não parece ter relação direta com a indicação médica de parto prematuro. Quando associado a anomalias estruturais fetais e à RCIU, pode cursar com quadros mais graves, devido a alterações gênicas habitualmente encontradas, aumentado a morbimortalidade materna e neonatal.[98] Em nossa amostra, o percentual de nascimentos prematuros eletivos que apresentaram polidrâmnio no último exame encontrado foi de 14,8% (7/47).

A RCIU está diretamente associada ao nascimento prematuro eletivo, devido à insuficiência placentária seja por alteração de parâmetros de Dopplerfluxometria seja por meio de alterações na vitalidade fetal, e já foi amplamente estudada em fetos sem malformação fetal, em que há indicação de parto quando os riscos fetais intrauterinos são maiores que os da prematuridade. Assim, foi importante demonstrarmos que também se associam à prematuridade eletiva quando existe malformação. Encontramos uma frequência relativa de 63% (29/46) de casos de prematuridade eletiva quando encontrada RCIU no último exame. Estudo anterior mostrou que gestantes com fetos

apresentando anomalias congênitas tinham um maior risco de morbidades neonatais como a RCIU, que é uma condição que pode levar à prematuridade induzida.[12]

As malformações cardíacas também não mostraram aumentar a chance de nascimento prematuro eletivo, visto que todos os fetos têm alguma malformação, como discutido anteriormente (OR 0,19; IC95% 0,07-0,48).

A alteração de vitalidade indicativa de parto aumentou em 15,4 vezes a chance de parto prematuro indicado (IC95%, 6,88-34,81), sendo encontrado um percentual de 11,3% (5/44), e, apesar de já ser um fator conhecido e indicativo de término da gestação, pudemos ampliar nossa análise, avaliando quais variáveis estariam associadas a este desfecho.

6.3 Alteração de vitalidade indicativa de parto

Após observarmos que a alteração da vitalidade indicativa de parto era o fator de risco mais importante para a prematuridade eletiva, resolvemos avaliar quais as variáveis estariam associadas a este desfecho. Encontramos associação das seguintes variáveis: RCIU e oligoidrâmnio no último exame, gastrosquise e DM pré-gestacional.

A RCIU e o oligoidrâmnio já são fatores previamente conhecidos para sofrimento fetal, podendo alterar o estudo Dopplervelocimétrico e a vitalidade fetal, e antecipar o nascimento, quando alterados. O estudo velocimétrico da artéria umbilical é utilizado para avaliação da circulação fetal em diversas condições clínicas, sejam fetais sejam maternas, sendo capaz de monitorar a resposta cardiovascular fetal à hipóxia. Já o PBF observa parâmetros importantes para avaliação do bem-estar fetal. As alterações hemodinâmicas e de bem-estar levam ao sofrimento fetal, havendo indicação de parto prematuro também nesta população de fetos com malformação, como observamos em nosso estudo.

A gastrosquise, que já foi discutida anteriormente, cursa também com a prematuridade eletiva, podendo estar associada a oligoidrâmnio e alterações da vitalidade fetal.

A indicação médica de parto prematuro com o objetivo de atenuar a lesão intestinal não tem mostrado benefícios.[73,74] O parto prematuro indicado tem se

reservado para os casos associados ao sofrimento fetal, que pode levar a óbito no terceiro trimestre, como ocorre em, aproximadamente, 10% das gestações.[99] Andrade *et al*. demonstraram que há alterações da variabilidade da frequência cardíaca fetal na cardiotocografia anteparto em fetos com gastrosquise.[100] Assim, o acompanhamento da vitalidade fetal é fundamental, pois otimiza a vigilância fetal sem aumentar desnecessariamente os nascimentos prematuros.

Encontramos, ainda, o DM pré-gestacional com aumento de chance de 5,58 vezes (IC95% 2,25-13,85) de indicação de parto por alterações de vitalidade fetal. Isso pode ser explicado devido às respostas metabólicas do feto diante à elevada oferta de glicose materna. A hiperglicemia que leva ao hiperinsulinismo, com aceleração do crescimento fetal, aumento do metabolismo celular e demanda de oxigênio, leva à hipóxia tecidual, além das alterações na viscosidade sanguínea devido ao aumento da eritropoiese extramedular. Estas alterações podem ser observadas no estudo Dopplervelocimétrico. Além disso, se a doença é de longa data ou cursa com vasculopatias, pode cursar ainda com insuficiência placentária, RCIU e sofrimento fetal.

Em nossa análise, a malformação múltipla não teve relevância estatística para o aumento de nascimentos prematuros, diferente de outros estudos,[9,10,77] o que pode reforçar que alguns tipos específicos de malformação podem estar mais associados à prematuridade, seja ela espontânea seja eletiva, como discutimos anteriormente.

6.4 Pontos fortes e limitações do estudo

Os pontos fortes de nosso estudo foram a nossa amostra com 505 pacientes, e uma população formada apenas de fetos com malformação, assim, tivemos uma população homogênea neste quesito para poder realizar a análise dos fatores associados à prematuridade.

Além disso, foi realizado um seguimento pré-natal padronizado, com avaliação de outros fatores de risco, tanto maternos quanto fetais, podendo-se atuar na prevenção de outras causas de prematuridade, como tratamento de infecções urinárias e genitais, além de manejo das doenças maternas responsáveis por altas taxas de nascimento prematuro, como a pré-eclâmpsia, e parto com seguimentos dos recém-nascidos no mesmo hospital.

Conseguimos avaliar separadamente a prematuridade espontânea e a eletiva, e mostrar a razão de chance para cada um dos fatores associados. A maioria dos estudos não faz esta divisão, porém consideramos importante diferenciá-las, pois os fatores preditores para cada uma delas têm fisiopatologias e manejo distintos.

A prevalência de anormalidades cromossômicas diagnosticadas pelo cariótipo de banda G em fetos com defeitos congênitos varia entre 2-35%, com maiores taxas quando há múltiplas malformações.[101] Apesar do aumento do número de casos de trissomias, pelo aumento da idade materna ao engravidar e melhor rastreamento por meio do ultrassom e exames complementares, escolhemos não incluir os casos de trissomia do 18 e do 13 devido às elevadas taxas de mortalidade, com 89% para a trissomia do 18 e 92% para a trissomia do 13.[66]

A limitação do estudo foi se tratar de um estudo retrospectivo, no entanto, foi um estudo grande, com 505 pacientes, com seguimento pré-natal adequado e recém-nascidos com acompanhamento pós-parto.

Conclui-se assim, que é extremamente importante a condução criteriosa dos casos de fetos com malformação, para os quais estão sendo planejados tratamento intensivo e seguimento, para que possamos identificar precocemente tantos os fatores que levam à prematuridade quanto os que estão associados a alterações de vitalidade fetal, com o intuito de melhorar o prognóstico e a morbimortalidade neonatal.

Há necessidade de realização de estudos prospectivos, com amostras maiores para corroborar nossos achados, e também para avaliar o impacto de intervenções na prevenção do parto prematuro, como o uso da progesterona e do pessário em gestações com colo curto, diagnosticados pelo ultrassom, bem como, a avaliação pré-natal inicial cuidadosa de outros fatores de risco para a prematuridade nesta população.

7 CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

O presente estudo que avaliou as gestantes de fetos com malformação e que realizaram pré-natal no Setor de Medicina Fetal permitiu concluir que:

- As variáveis significativas associadas ao nascimento prematuro espontâneo foram: parto prematuro espontâneo anterior, oligoidrâmnio no último exame, polidrâmnio no último exame, malformações do trato respiratório e malformações gastrointestinais e de parede abdominal;
- As variáveis significativas associadas ao nascimento prematuro eletivo foram: alteração de vitalidade indicativa de parto, restrição de crescimento intrauterino e polidrâmnio no último exame;
- As variáveis significativas associadas à alteração de vitalidade indicativa de parto foram: restrição de crescimento intrauterino e oligoidrâmnio no último exame, diabetes mellitus pré-gestacional e gastrosquise.

8 ANEXOS

8 ANEXOS

8.1 Anexo A - Carta de provação da Comissão de Ética para Análise de Projeto de Pesquisa (CAPPesq)

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP - HCFMUSP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: COORTE DE PACIENTES GESTANTES DE FETOS COM MALFORMAÇÃO
Pesquisador: Lisandra Stein Bernardes
Área Temática:
Versão: 1
CAAE: 41506915.5.0000.0068
Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 965.564
Data da Relatoria: 25/02/2015

Apresentação do Projeto:
O acompanhamento Pré-Natal especializado de gestantes com diagnóstico de malformação fetal é de extrema importância na orientação da patologia e acompanhamento do recém-nascido após o parto. Para tanto, é necessário o conhecimento das taxas de complicações e o prognóstico fetal. No entanto, como na maioria dos estudos há um viés importante do aborto médico, pois muitos países permitem tal procedimento, são escassas na literatura as taxas de complicações durante o Pré-Natal e as necessidades específicas destas gestantes com patologia fetal. Serão acompanhadas as pacientes gestantes atendidas no Ambulatório de Pré-Natal da Medicina Fetal da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), com diagnóstico ultrassonográfico de malformação fetal e que necessitem de programação para o parto. Serão incluídas no estudo 240 gestantes com os seguintes critérios: •Diagnóstico ultrassonográfico de malformação fetal com necessidade de nascimento em centro terciário para programação de intervenção e acompanhamento pós-natal; •Acompanhamento pré-natal e parto no HCFMUSP; •Gestantes que concordarem em participar do estudo através de Consentimento Livre e Esclarecido. Serão descritas as taxas de complicações durante o Pré-Natal e o parto dessas gestantes. A análise e descrição dos resultados obtidos visam à melhor atenção nos cuidados pré-natais e aumento da expectativa de vida pós-natal.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP - HCFMUSP

Continuação do Parecer: 965.564

Objetivo da Pesquisa:

Os objetivos do presente estudo são: 1. Descrever e analisar os dados demográficos de gestantes; 2. Descrever as malformações fetais mais prevalentes; 3. Descrever as comorbidades maternas associadas; 4. Descrever as taxas e os tipos de complicações maternas e fetais; 5. Descrever a evolução pós-natal dos recém-nascidos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos para os participantes são mínimos, por se tratar de estudo observacional, sem intervenções a serem realizadas pela equipe de pesquisa. O atendimento dos participantes será feito pelo médico assistente. Também não haverá benefícios diretos para os participantes, mas os dados obtidos podem auxiliar a programar o acompanhamento das gestantes com fetos malformados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo descritivo em uma coorte em gestantes com fetos com malformações. Métodos propostos corretos para que os objetivos sejam atingidos. Será muito útil para a Programação do Atendimento dessas gestantes e de seus recém-nascidos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

São apresentados: folha de rosto preenchida e assinada adequadamente; anuência da Clínica Obstétrica e do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FMUSP; TCLE bem elaborado e de fácil entendimento.

Recomendações:

Favor adequar o cronograma do projeto, com início a partir da data de aprovação pela CAPPesq.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Estudo descritivo em uma coorte de gestantes com fetos com malformações. Será muito útil para a Programação do Atendimento dessas gestantes e de seus recém-nascidos. O protocolo está metodologicamente adequado e obedece os preceitos da ética em pesquisa e está de acordo com as diretrizes da resolução 466 de 2012 do Conselho Nacional de Saúde. Desse modo, não há impedimentos para a sua aprovação.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP - HCFMUSP

Continuação do Parecer: 965.564

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c)apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

SAO PAULO, 26 de Fevereiro de 2015

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

8.2 Anexo B - Análise univariada para o desfecho prematuridade.

Grupo_Prematuro_Espª		B	Std. Error	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Confidence Interval for Exp(B)	
								Lower Bound	Upper Bound
Prematuro esp	Intercept	-1,609	1,095	2,159	1	,142			
	[SEXO_3cat=1]	-,383	1,114	,118	1	,731	,682	,077	6,058
	[SEXO_3cat=2]	,223	1,108	,041	1	,840	1,250	,142	10,967
	[SEXO_3cat=3]	0[b]			0				
	Intercept	-,629	,438	2,062	1	,151			
	[Premat_esp_ant_3cat=0]	-,944	,472	4,005	1	,045	,389	,154	,981
	[Premat_esp_ant_3cat=1]	-1,317	,485	7,365	1	,007	,268	,103	,694
	[Premat_esp_ant_3cat=2]	0[b]			0				
	Intercept	-1,419	,288	24,323	1	,000			
	[COR1=1]	-,289	,321	,808	1	,369	,749	,399	1,406
	[COR1=2]	0[b]			0				
	Intercept	-1,452	,193	56,399	1	,000			
	[ESTADO_CIVIL1=1.00]	-,348	,259	1,800	1	,180	,706	,425	1,174
	[ESTADO_CIVIL1=2.00]	0[b]			0				
	Intercept	-1,627	,165	97,406	1	,000			
	[GestaAnterior_SN=0]	-,087	,261	,111	1	,739	,917	,550	1,528
	[GestaAnterior_SN=1]	0[b]			0				
	Intercept	-1,573	,176	79,908	1	,000			
	[Nulipara_SN=.00]	-,184	,256	,517	1	,472	,832	,504	1,374
	[Nulipara_SN=1.00]	0[b]			0				
	Intercept	-1,286	,247	27,220	1	,000			
	[AbortoAnterior_SN=.00]	-,496	,289	2,954	1	,086	,609	,346	1,072
	[AbortoAnterior_SN=1.00]	0[b]			0				
	Intercept	-1,053	,300	12,334	1	,000			
	[Inter_Gest_Anterior_3cat=0]	-,520	,348	2,235	1	,135	,595	,301	1,176
	[Inter_Gest_Anterior_3cat=1]	-1,039	,386	7,248	1	,007	,354	,166	,754
	[Inter_Gest_Anterior_3cat=2]	0[b]			0				
	Intercept	-,629	,438	2,062	1	,151			
	[Premat_esp_ant_3cat=0]	-,944	,472	4,005	1	,045	,389	,154	,981
	[Premat_esp_ant_3cat=1]	-1,317	,485	7,365	1	,007	,268	,103	,694
	[Premat_esp_ant_3cat=2]	0[b]			0				
	Intercept	-,288	,540	,284	1	,594			
	[MFF_ant_3cat=0]	-1,285	,568	5,120	1	,024	,277	,091	,842
	[MFF_ant_3cat=1]	-1,622	,577	7,907	1	,005	,198	,064	,612
	[MFF_ant_3cat=2]	0[b]			0				
	Intercept	-2,245	,351	41,033	1	,000			
	[COMORBIDADES=.00]	,701	,377	3,460	1	,063	2,015	,963	4,215
	[COMORBIDADES=1.00]	0[b]			0				
	Intercept	-2,398	,603	15,812	1	,000			
	[HAS_comorbidade_SN=0]	,783	,617	1,609	1	,205	2,188	,653	7,331
	[HAS_comorbidade_SN=1]	0[b]			0				

continua

continuação

Grupo_Prematuro_Esp[a]	B	Std. Error	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Confidence Interval for Exp(B)	
							Lower Bound	Upper Bound
Intercept	-17,887	,128	19472,912	1	0,000			
[DM_comorbidade_SN=0]	16,275	0,000		1		11700770,969	11700770,969	11700770,969
[DM_comorbidade_SN=1]	0[b]			0				
Intercept	-,693	,500	1,922	1	,166			
[TABAGISMO_ATUAL=.00]	-1,024	,517	3,916	1	,048	,359	,130	,990
[TABAGISMO_ATUAL=1.00]	0[b]			0				
Intercept	-1,662	,137	146,266	1	,000			
[ISOLADAS_SN=.00]	-,006	,371	,000	1	,988	,994	,480	2,058
[ISOLADAS_SN=1.00]	0[b]			0				
Intercept	-1,609	,346	21,586	1	,000			
[MULTIPLAS_SN=.00]	-,062	,373	,027	1	,869	,940	,453	1,952
[MULTIPLAS_SN=1.00]	0[b]			0				
Intercept	-2,708	1,033	6,875	1	,009			
[CROMOSSOMOPATIA=.00]	1,348	1,064	1,605	1	,205	3,851	,478	31,015
[CROMOSSOMOPATIA=1.00]	0[b]			0				
Intercept	-2,079	,320	42,280	1	,000			
[SNC_SN=.00]	,513	,349	2,160	1	,142	1,670	,843	3,309
[SNC_SN=1.00]	0[b]			0				
Intercept	-2,708	,298	82,502	1	,000			
[CARDIO_SN=.00]	1,496	,332	20,314	1	,000	4,463	2,329	8,554
[CARDIO_SN=1.00]	0[b]			0				
Intercept	-1,003	,352	8,102	1	,004			
[TORACICA_SN=.00]	-,742	,378	3,842	1	,050	,476	,227	1,000
[TORACICA_SN=1.00]	0[b]			0				
Intercept	-,536	,226	5,626	1	,018			
[GASTRO_SN=.00]	-1,531	,279	30,077	1	,000	,216	,125	,374
[GASTRO_SN=1.00]	0[b]			0				
Intercept	-,389	,283	1,899	1	,168			
[GASTROSQUISE_SN=.00]	-1,529	,319	22,923	1	,000	,217	,116	,405
[GASTROSQUISE_SN=1.00]	0[b]			0				
Intercept	-1,558	,550	8,022	1	,005			
[ONFALO_SN=.00]	-,110	,566	,038	1	,845	,895	,296	2,713
[ONFALO_SN=1.00]	0[b]			0				
Intercept	,511	,730	,489	1	,484			
[MALF_INT_SN=.00]	-2,237	,742	9,086	1	,003	,107	,025	,457
[MALF_INT_SN=1.00]	0[b]			0				
Intercept	-1,649	,345	22,797	1	,000			
[URINARIO_SN=.00]	-,016	,372	,002	1	,965	,984	,475	2,038
[URINARIO_SN=1.00]	0[b]			0				

continua

continuação

Grupo_Prematuro_Esp[a]	B	Std. Error	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Confidence Interval for Exp(B)	
							Lower Bound	Upper Bound
Intercept	-1,363	,338	16,280	1	,000			
[EXTREMIDADES_SN=.00]	-,344	,365	,890	1	,345	,709	,347	1,449
[EXTREMIDADES_SN=1.00]	0[b]			0				
Intercept	,000	,816	,000	1	1,000			
[DERRAMES_SN=.00]	-1,697	,827	4,213	1	,040	,183	,036	,926
[DERRAMES_SN=1.00]	0[b]			0				
Intercept	-1,459	,248	34,523	1	,000			
[Amnio_SN=.00]	-,272	,290	,879	1	,348	,762	,432	1,344
[Amnio_SN=1.00]	0[b]			0				
Intercept	-1,589	,245	41,952	1	,000			
[COMPLICACAOES_GESTACAO=.00]	-,100	,287	,121	1	,728	,905	,515	1,589
[COMPLICACAOES_GESTACAO=1.00]	0[b]			0				
Intercept	-2,708	1,033	6,875	1	,009			
[CARIOTIPO_3cat=0]	,988	1,044	,896	1	,344	2,686	,347	20,764
[CARIOTIPO_3cat=1]	1,348	1,064	1,605	1	,205	3,851	,478	31,015
[CARIOTIPO_3cat=2]	0[b]			0				
Intercept	-1,946	,617	9,940	1	,002			
[DHEG_SN=.00]	,297	,631	,222	1	,638	1,346	,391	4,635
[DHEG_SN=1.00]	0[b]			0				
Intercept	-2,282	,469	23,635	1	,000			
[DMG_SN=.00]	,685	,488	1,970	1	,160	1,983	,762	5,161
[DMG_SN=1.00]	0[b]			0				
Intercept	-1,538	,216	50,604	1	,000			
[RCIU_ULTIMO_EXAME=0]	-,183	,269	,462	1	,497	,833	,492	1,411
[RCIU_ULTIMO_EXAME=1]	0[b]			0				
Intercept	-,405	,456	,789	1	,374			
[OLIGO_ULTIMO_EXAME=.00]	-1,357	,476	8,112	1	,004	,257	,101	,655
[OLIGO_ULTIMO_EXAME=1.00]	0[b]			0				
Intercept	-,965	,240	16,187	1	,000			
[POLI_ULTIMO_EXAME_nao=.00]	-,896	,285	9,889	1	,002	,408	,234	,714
[POLI_ULTIMO_EXAME_nao=1.00]	0[b]			0				
Intercept	-,405	,323	1,578	1	,209			
[ILA_3cat_UltimoExame=0]	-1,598	,359	19,815	1	,000	,202	,100	,409
[ILA_3cat_UltimoExame=1]	,143	,530	,073	1	,787	1,154	,408	3,262
[ILA_3cat_UltimoExame=2]	0[b]			0				

continua

continuação

Grupo_Prematuro_Esp[a]		B	Std. Error	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Confidence Interval for Exp(B)	
								Lower Bound	Upper Bound
	Intercept	-16,324	,135	14528,309	1	0,000			
	[ALT_DOPPLER_ULTIMO_EXAME=0]	14,575	0,000		1		2137474,853	2137474,853	2137474,853
	[ALT_DOPPLER_ULTIMO_EXAME=1]	0[b]			0				
	Intercept	-1,729	,327	27,936	1	,000			
	[Alt_vit_ind_parto_SN=.00]	,079	,355	,049	1	,825	1,082	,539	2,171
	[Alt_vit_ind_parto_SN=1.00]	0[b]			0				
	Intercept	-17,265	,203	7222,656	1	0,000			
Prematuro eletivo	[SEXO_3cat=1]	14,867	,319	2169,589	1	0,000	2862016,256	1531036,515	5350059,890
	[SEXO_3cat=2]	15,404	0,000		1		4897227,815	4897227,815	4897227,815
	[SEXO_3cat=3]	0[b]			0				
	Intercept	-2,015	,753	7,164	1	,007			
	[Premat_esp_ant_3cat=0]	-,043	,783	,003	1	,956	,957	,206	4,445
	[Premat_esp_ant_3cat=1]	-,145	,787	,034	1	,854	,865	,185	4,049
	[Premat_esp_ant_3cat=2]	0[b]			0				
	Intercept	-1,930	,357	29,272	1	,000			
	[COR1=1]	-,227	,397	,329	1	,566	,797	,366	1,733
	[COR1=2]	0[b]			0				
	Intercept	-1,904	,234	66,277	1	,000			
	[ESTADO_CIVIL1=1.00]	-,469	,323	2,103	1	,147	,626	,332	1,179
	[ESTADO_CIVIL1=2.00]	0[b]			0				
	Intercept	-2,154	,207	108,042	1	,000			
	[GestaAnterior_SN=0]	,117	,311	,141	1	,708	1,124	,611	2,067
	[GestaAnterior_SN=1]	0[b]			0				
	Intercept	-2,058	,217	90,175	1	,000			
	[Nulipara_SN=.00]	-,089	,309	,084	1	,773	,915	,499	1,676
	[Nulipara_SN=1.00]	0[b]			0				
	Intercept	-2,721	,462	34,742	1	,000			
	[AbortoAnterior_SN=.00]	,726	,490	2,192	1	,139	2,066	,791	5,399
	[AbortoAnterior_SN=1.00]	0[b]			0				
	Intercept	-1,564	,367	18,204	1	,000			
	[Inter_Gest_Anterior_3cat=0]	-,494	,426	1,348	1	,246	,610	,265	1,405
	[Inter_Gest_Anterior_3cat=1]	-,834	,461	3,276	1	,070	,434	,176	1,072
	[Inter_Gest_Anterior_3cat=2]	0[b]			0				
	Intercept	-2,015	,753	7,164	1	,007			
	[Premat_esp_ant_3cat=0]	-,043	,783	,003	1	,956	,957	,206	4,445
	[Premat_esp_ant_3cat=1]	-,145	,787	,034	1	,854	,865	,185	4,049
	[Premat_esp_ant_3cat=2]	0[b]			0				

continua

continuação

Grupo_Prematuro_Esp[a]	B	Std. Error	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Confidence Interval for Exp(B)	
							Lower Bound	Upper Bound
Intercept	-1,386	,791	3,075	1	,080			
[MFF_ant_3cat=0]	-,672	,820	,672	1	,412	,511	,102	2,546
[MFF_ant_3cat=1]	-,811	,823	,970	1	,325	,444	,089	2,232
[MFF_ant_3cat=2]	0[b]			0				
Intercept	-1,735	,280	38,363	1	,000			
[COMORBIDADES=.00]	-,503	,336	2,243	1	,134	,604	,313	1,168
[COMORBIDADES=1.00]	0[b]			0				
Intercept	-1,887	,480	15,462	1	,000			
[HAS_comorbidade_SN=0]	-,239	,507	,222	1	,637	,788	,292	2,127
[HAS_comorbidade_SN=1]	0[b]			0				
Intercept	-1,846	,621	8,827	1	,003			
[DM_comorbidade_SN=0]	-,273	,641	,181	1	,671	,761	,217	2,677
[DM_comorbidade_SN=1]	0[b]			0				
Intercept	-1,792	,764	5,504	1	,019			
[TABAGISMO_ATUAL=.00]	-,323	,780	,172	1	,679	,724	,157	3,338
[TABAGISMO_ATUAL=1.00]	0[b]			0				
Intercept	-2,168	,171	160,198	1	,000			
[ISOLADAS_SN=.00]	,394	,399	,977	1	,323	1,484	,679	3,244
[ISOLADAS_SN=1.00]	0[b]			0				
Intercept	-2,120	,432	24,083	1	,000			
[MULTIPLAS_SN=.00]	,020	,463	,002	1	,966	1,020	,412	2,526
[MULTIPLAS_SN=1.00]	0[b]			0				
Intercept	-,762	,458	2,772	1	,096			
[CROMOSSOMOPATIA=.00]	-1,462	,590	6,145	1	,013	,232	,073	,736
[CROMOSSOMOPATIA=1.00]	0[b]			0				
Intercept	-2,868	,460	38,913	1	,000			
[SNC_SN=.00]	,912	,488	3,486	1	,062	2,489	,956	6,482
[SNC_SN=1.00]	0[b]			0				
Intercept	-2,795	,311	80,987	1	,000			
[CARDIO_SN=.00]	1,056	,359	8,629	1	,003	2,874	1,421	5,812
[CARDIO_SN=1.00]	0[b]			0				
Intercept	-2,708	,730	13,750	1	,000			
[TORACICA_SN=.00]	,643	,747	,740	1	,390	1,901	,440	8,225
[TORACICA_SN=1.00]	0[b]			0				
Intercept	-1,331	,300	19,626	1	,000			
[GASTRO_SN=.00]	-,977	,352	7,728	1	,005	,376	,189	,750
[GASTRO_SN=1.00]	0[b]			0				
Intercept	-,949	,340	7,793	1	,005			
[GASTROSQUISE_SN=.00]	-1,365	,383	12,674	1	,000	,255	,120	,541
[GASTROSQUISE_SN=1.00]	0[b]			0				

continua

continuação

Grupo_Prematuro_Esp[a]	B	Std. Error	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Confidence Interval for Exp(B)	
							Lower Bound	Upper Bound
Intercept	-2,944	1,026	8,236	1	,004			
[ONFALO_SN=.00]	,870	1,038	,703	1	,402	2,388	,312	18,257
[ONFALO_SN=1.00]	0[b]			0				
Intercept	-,405	,913	,197	1	,657			
[MALF_INT_SN=.00]	-1,733	,926	3,501	1	,061	,177	,029	1,086
[MALF_INT_SN=1.00]	0[b]			0				
Intercept	-1,872	,380	24,292	1	,000			
[URINARIO_SN=.00]	-,273	,416	,430	1	,512	,761	,337	1,720
[URINARIO_SN=1.00]	0[b]			0				
Intercept	-2,152	,472	20,739	1	,000			
[EXTREMIDADES_SN=.00]	,055	,500	,012	1	,913	1,056	,396	2,814
[EXTREMIDADES_SN=1.00]	0[b]			0				
Intercept	,288	,764	,142	1	,706			
[DERRAMES_SN=.00]	-2,472	,781	10,030	1	,002	,084	,018	,390
[DERRAMES_SN=1.00]	0[b]			0				
Intercept	-1,815	,288	39,675	1	,000			
[Amnio_SN=.00]	-,389	,342	1,294	1	,255	,678	,347	1,324
[Amnio_SN=1.00]	0[b]			0				
Intercept	-1,752	,263	44,455	1	,000			
[COMPLICACAOES_GESTACAO=.00]	-,507	,325	2,424	1	,119	,603	,318	1,140
[COMPLICACAOES_GESTACAO=1.00]	0[b]			0				
Intercept	-,762	,458	2,772	1	,096			
[CARIOTIPO_3cat=0]	-1,462	,494	8,760	1	,003	,232	,088	,610
[CARIOTIPO_3cat=1]	-1,462	,590	6,145	1	,013	,232	,073	,736
[CARIOTIPO_3cat=2]	0[b]			0				
Intercept	-1,435	,498	8,317	1	,004			
[DHEG_SN=.00]	-,724	,524	1,914	1	,167	,485	,174	1,352
[DHEG_SN=1.00]	0[b]			0				
Intercept	-1,812	,381	22,590	1	,000			
[DMG_SN=.00]	-,341	,417	,669	1	,413	,711	,314	1,610
[DMG_SN=1.00]	0[b]			0				
Intercept	-1,428	,207	47,736	1	,000			
[RCIU_ULTIMO_EXAME=0]	-1,287	,325	15,715	1	,000	,276	,146	,522
[RCIU_ULTIMO_EXAME=1]	0[b]			0				

continua

conclusão

Grupo_Prematuro_Esp[a]	B	Std. Error	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Confidence Interval for Exp(B)	
							Lower Bound	Upper Bound
Intercept	-,539	,476	1,284	1	,257			
[OLIGO_ULTIMO_EXAME=.00]	-1,677	,504	11,082	1	,001	,187	,070	,502
[OLIGO_ULTIMO_EXAME=1.00]	0[b]			0				
Intercept	-1,841	,340	29,236	1	,000			
[POLI_ULTIMO_EXAME_nao=.00]	-,301	,382	,621	1	,431	,740	,350	1,565
[POLI_ULTIMO_EXAME_nao=1.00]	0[b]			0				
Intercept	-1,232	,430	8,228	1	,004			
[ILA_3cat_UltimoExame=0]	-1,134	,468	5,880	1	,015	,322	,129	,805
[ILA_3cat_UltimoExame=1]	,747	,622	1,443	1	,230	2,110	,624	7,135
[ILA_3cat_UltimoExame=2]	0[b]			0				
Intercept	,000	,632	,000	1	1,000			
[ALT_DOPPLER_ULTIMO_EXAME=0]	-2,245	,654	11,761	1	,001	,106	,029	,382
[ALT_DOPPLER_ULTIMO_EXAME=1]	0[b]			0				
Intercept	-,631	,215	8,565	1	,003			
[Alt_vit_ind_parto_SN=.00]	-2,508	,348	52,001	1	,000	,081	,041	,161
[Alt_vit_ind_parto_SN=1.00]	0[b]			0				

8.3 Anexo C - Modelo completo para prematuridade com todas as variáveis que tiveram valor p < 0,2 na análise univariada ou variáveis com relevância clínica

Grupo_Prematuro_Esp[a]		B	Std. Error	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Confidence Interval for Exp(B)	
								Lower Bound	Upper Bound
Prematuro esp	Intercept	-9,679	7,109	1,853	1	,173			
	[ESTADO_CIVIL1=1.00]	-2,959	1,224	5,846	1	,016	,052	,005	,571
	[ESTADO_CIVIL1=2.00]	0[b]			0				
	[GestaAnterior_SN=0]	-1,531	2,262	,458	1	,499	,216	,003	18,244
	[GestaAnterior_SN=1]	0[b]			0				
	[AbortoAnterior_SN=.00]	-1,391	1,895	,539	1	,463	,249	,006	10,201
	[AbortoAnterior_SN=1.00]	0[b]			0				
	[Inter_Gest_Anterior_3cat=0]	-3,899	3,410	1,308	1	,253	,020	2,537E-05	16,170
	[Inter_Gest_Anterior_3cat=1]	-,995	2,898	,118	1	,731	,370	,001	108,313
	[Inter_Gest_Anterior_3cat=2]	0[b]			0				
	[MFF_ant_3cat=0]	0[b]			0				
	[MFF_ant_3cat=1]	-2,183	2,240	,950	1	,330	,113	,001	9,091
	[MFF_ant_3cat=2]	0[b]			0				
	[COMORBIDADES=.00]	,168	1,677	,010	1	,920	1,183	,044	31,653
	[COMORBIDADES=1.00]	0[b]			0				
	[HAS_comorbidade_SN=0]	-2,452	2,776	,780	1	,377	,086	,000	19,853
	[HAS_comorbidade_SN=1]	0[b]			0				
	[TABAGISMO=.00]	-2,295	1,292	3,154	1	,076	,101	,008	1,268
	[TABAGISMO=1.00]	0[b]			0				
	[CROMOSSOMOPATIA=.00]	1,606	2,406	,445	1	,505	4,982	,045	556,865
	[CROMOSSOMOPATIA=1.00]	0[b]			0				
	[SNC_SN=.00]	,073	1,287	,003	1	,955	1,076	,086	13,411
	[SNC_SN=1.00]	0[b]			0				
	[CARDIO_SN=.0]	,194	1,249	,024	1	,876	1,214	,105	14,049
	[CARDIO_SN=1.0]	0[b]			0				
	[TORACICA_SN=.00]	2,915	1,463	3,969	1	,046	18,452	1,048	324,765
	[TORACICA_SN=1.00]	0[b]			0				
	[GASTRO_SN=.00]	1,838	1,633	1,267	1	,260	6,285	,256	154,320
	[GASTRO_SN=1.00]	0[b]			0				
	[GASTROSQUISE_SN=.00]	0[b]			0				
	[MALF_INT_SN=.00]	-1,831	2,813	,424	1	,515	,160	,001	39,731
	[MALF_INT_SN=1.00]	0[b]			0				
	[DERRAMES_SN=.00]	17,656	0,000		1		46532795,431	46532795,431	46532795,431
	[DERRAMES_SN=1.00]	0[b]			0				
	[COMPLICACAOES_GESTACAO=.00]	-1,001	1,709	,344	1	,558	,367	,013	10,459
	[COMPLICACAOES_GESTACAO=1.00]	0[b]			0				
	[CARIOTIPO_3cat=1]	0[b]			0				

continua

continuação

Grupo_Prematuro_Esp[a]		B	Std. Error	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Confidence Interval for Exp(B)	
								Lower Bound	Upper Bound
	[CARIOTIPO_3cat=2]	0[b]			0				
	[DHEG_SN=.00]	2,890	2,636	1,202	1	,273	17,989	,103	3154,435
	[DHEG_SN=1.00]	0[b]			0				
	[DMG_SN=.00]	,917	2,156	,181	1	,671	2,502	,037	171,038
	[DMG_SN=1.00]	0[b]			0				
	[RCIU_ULTIMO_EXAME=0]	-2,258	1,415	2,546	1	,111	,105	,007	1,675
	[RCIU_ULTIMO_EXAME=1]	0[b]			0				
	[OLIGO_ULTIMO_EXAME=.00]	-3,162	2,163	2,136	1	,144	,042	,001	2,940
	[OLIGO_ULTIMO_EXAME=1.00]	0[b]			0				
	[ILA_3cat_UltimoExame=0]	1,267	1,682	,567	1	,451	3,549	,131	95,825
	[ILA_3cat_UltimoExame=1]	0[b]			0				
	[ILA_3cat_UltimoExame=2]	0[b]			0				
	[Alt_vit_SN=.00]	2,358	1,759	1,795	1	,180	10,565	,336	332,297
	[Alt_vit_SN=1.00]	0[b]			0				
	[POLI_ULTIMO_EXAME_nao=.00]	-,524	1,457	,130	1	,719	,592	,034	10,288
	[POLI_ULTIMO_EXAME_nao=1.00]	0[b]			0				
Prematuro esp	[Premat_esp_ant_3cat=0]	-3,298	2,957	1,244	1	,265	,037	,000	12,157
	[Premat_esp_ant_3cat=1]	0[b]			0				
	[Premat_esp_ant_3cat=2]	0[b]			0				
	Intercept	-10,051	1971,675	,000	1	,996			
	[ESTADO_CIVIL1=1.00]	,377	1,131	,111	1	,739	1,458	,159	13,375
	[ESTADO_CIVIL1=2.00]	0[b]			0				
	[GestaAnterior_SN=0]	1,599	2,861	,312	1	,576	4,949	,018	1347,343
	[GestaAnterior_SN=1]	0[b]			0				
	[AbortoAnterior_SN=.00]	-1,038	1,993	,271	1	,603	,354	,007	17,622
	[AbortoAnterior_SN=1.00]	0[b]			0				
	[Inter_Gest_Anterior_3cat=0]	11,937	1666,079	,000	1	,994	152808,556	0,000	.[c]
	[Inter_Gest_Anterior_3cat=1]	-1,210	2,006	,364	1	,546	,298	,006	15,200
	[Inter_Gest_Anterior_3cat=2]	0[b]			0				
	[MFF_ant_3cat=0]	0[b]			0				
	[MFF_ant_3cat=1]	,650	1,895	,118	1	,732	1,915	,047	78,498
	[MFF_ant_3cat=2]	0[b]			0				
	[COMORBIDADES=.00]	1,937	1,664	1,355	1	,244	6,935	,266	180,848
	[COMORBIDADES=1.00]	0[b]			0				

continua

continuação

Grupo_Prematuro_Esp[a]		B	Std. Error	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Confidence Interval for Exp(B)	
								Lower Bound	Upper Bound
Prematuro esp	[HAS_comorbidade_SN=0]	-1,260	2,372	,282	1	,595	,284	,003	29,661
	[HAS_comorbidade_SN=1]	0[b]			0				
	[TABAGISMO=.00]	-1,782	1,586	1,262	1	,261	,168	,008	3,771
	[TABAGISMO=1.00]	0[b]			0				
	[CROMOSSOMOPATIA=.00]	1,138	1,705	,445	1	,505	3,120	,110	88,202
	[CROMOSSOMOPATIA=1.00]	0[b]			0				
	[SNC_SN=.00]	3,676	2,228	2,722	1	,099	39,473	,501	3110,001
	[SNC_SN=1.00]	0[b]			0				
	[CARDIO_SN=.0]	-4,044	2,281	3,145	1	,076	,018	,000	1,530
	[CARDIO_SN=1.0]	0[b]			0				
	[TORACICA_SN=.00]	-15,663	745,460	,000	1	,983	1,577E-07	0,000	.[c]
	[TORACICA_SN=1.00]	0[b]			0				
	[GASTRO_SN=.00]	-16,513	720,198	,001	1	,982	6,737E-08	0,000	.[c]
	[GASTRO_SN=1.00]	0[b]			0				
	[GASTROSQUISE_SN=.00]	0[b]			0				
	[MALF_INT_SN=.00]	-17,897	720,199	,001	1	,980	1,689E-08	0,000	.[c]
	[MALF_INT_SN=1.00]	0[b]			0				
	[DERRAMES_SN=.00]	-,501	2,234	,050	1	,823	,606	,008	48,296
	[DERRAMES_SN=1.00]	0[b]			0				
	[COMPLICACAOES_GESTACAO=.00]	-,898	1,399	,412	1	,521	,407	,026	6,316
	[COMPLICACAOES_GESTACAO=1.00]	0[b]			0				
	[CARIOTIPO_3cat=1]	0[b]			0				
	[CARIOTIPO_3cat=2]	0[b]			0				
	[DHEG_SN=.00]	,721	2,337	,095	1	,758	2,057	,021	200,557
	[DHEG_SN=1.00]	0[b]			0				
	[DMG_SN=.00]	,598	1,803	,110	1	,740	1,819	,053	62,321
	[DMG_SN=1.00]	0[b]			0				
	[RCIU_ULTIMO_EXAME=0]	1,351	1,280	1,114	1	,291	3,860	,314	47,429
	[RCIU_ULTIMO_EXAME=1]	0[b]			0				
	[OLIGO_ULTIMO_EXAME=.00]	,486	2,173	,050	1	,823	1,625	,023	114,935
	[OLIGO_ULTIMO_EXAME=1.00]	0[b]			0				
	[ILA_3cat_UltimoExame=0]	14,210	770,059	,000	1	,985	1483655,356	0,000	.[c]

continua

conclusão

Grupo_Prematuro_Esp[a]		B	Std. Error	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Confidence Interval for Exp(B)	
								Lower Bound	Upper Bound
Prematuro esp	[ILA_3cat_UltimoExame=1]	0[b]			0				
	[ILA_3cat_UltimoExame=2]	0[b]			0				
	[Alt_vit_SN=.00]	-2,109	1,408	2,246	1	,134	,121	,008	1,914
	[Alt_vit_SN=1.00]	0[b]			0				
	[POLI_ULTIMO_EXAME_nao=.00]	12,405	770,057	,000	1	,987	243906,169	0,000	.[c]
	[POLI_ULTIMO_EXAME_nao=1.00]	0[b]			0				
	[Premat_esp_ant_3cat=0]	13,343	1666,078	,000	1	,994	623605,600	0,000	.[c]
	[Premat_esp_ant_3cat=1]	0[b]			0				
	[Premat_esp_ant_3cat=2]	0[b]			0				

a. The reference category is: Não prematuro.

b. This parameter is set to zero because it is redundant.

c. Floating point overflow occurred while computing this statistic. Its value is therefore set to system missing.

8.4 Anexo D - Combinação das variáveis e probabilidades de nascimento para cada grupo

combinações	FILHO anterior NÃO PREMATURO	Filho anterior prematuro	RCIU no último exame	Poliamnio	Oligoamnio	Cardiológica	Torácica	Gastrointestinal	Alteração de vitalidade	P1	P2	P3
1	0	0	1	0	0	1	1	1	1	0,02	0,24	0,74
2	1	0	1	0	0	1	1	1	1	0,01	0,19	0,79
3	0	1	1	0	0	1	1	1	1	0,01	0,42	0,58
4	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0,05	0,35	0,60
5	1	0	0	0	0	1	1	1	1	0,04	0,29	0,68
6	0	1	0	0	0	1	1	1	1	0,01	0,55	0,43
7	0	0	1	1	0	1	1	1	1	0,00	0,23	0,77
8	1	0	1	1	0	1	1	1	1	0,00	0,18	0,82
9	0	1	1	1	0	1	1	1	1	0,00	0,40	0,60
10	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0,01	0,34	0,65
11	1	0	0	1	0	1	1	1	1	0,01	0,28	0,72
12	0	1	0	1	0	1	1	1	1	0,00	0,54	0,46
13	0	0	1	0	1	1	1	1	1	0,01	0,62	0,37
14	1	0	1	0	1	1	1	1	1	0,01	0,55	0,45
15	0	1	1	0	1	1	1	1	1	0,00	0,79	0,21
16	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0,02	0,73	0,25
17	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0,02	0,67	0,31
18	0	1	0	0	1	1	1	1	1	0,00	0,86	0,13
19	0	0	1	0	0	0	1	1	1	0,08	0,36	0,56
20	1	0	1	0	0	0	1	1	1	0,06	0,31	0,63
21	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0,02	0,58	0,40
22	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0,16	0,45	0,39
23	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0,13	0,40	0,47
24	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0,04	0,69	0,27
25	0	0	1	1	0	0	1	1	1	0,02	0,36	0,62
26	1	0	1	1	0	0	1	1	1	0,02	0,30	0,69
27	0	1	1	1	0	0	1	1	1	0,01	0,57	0,43
28	0	0	0	1	0	0	1	1	1	0,04	0,49	0,47

continua

continuação

combinações	FILHO anterior NÃO PREMATURO	Filho anterior prematuro	RCIU no último exame	Poliamnio	Oligoamnio	Cardiológica	Torácica	Gastrointestinal	Alteração de vitalidade	P1	P2	P3
29	1	0	0	1	0	0	1	1	1	0,03	0,42	0,54
30	0	1	0	1	0	0	1	1	1	0,01	0,69	0,30
31	0	0	1	0	1	0	1	1	1	0,03	0,75	0,22
32	1	0	1	0	1	0	1	1	1	0,03	0,69	0,28
33	0	1	1	0	1	0	1	1	1	0,01	0,88	0,12
34	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0,05	0,81	0,14
35	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0,05	0,77	0,18
36	0	1	0	0	1	0	1	1	1	0,01	0,92	0,07
37	0	0	1	0	0	1	0	1	1	0,07	0,30	0,63
38	1	0	1	0	0	1	0	1	1	0,05	0,25	0,70
39	0	1	1	0	0	1	0	1	1	0,02	0,51	0,47
40	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0,15	0,39	0,46
41	1	0	0	0	0	1	0	1	1	0,12	0,34	0,54
42	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0,04	0,63	0,33
43	0	0	1	1	0	1	0	1	1	0,02	0,30	0,69
44	1	0	1	1	0	1	0	1	1	0,01	0,24	0,75
45	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0,00	0,49	0,51
46	0	0	0	1	0	1	0	1	1	0,04	0,42	0,54
47	1	0	0	1	0	1	0	1	1	0,03	0,35	0,62
48	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0,01	0,62	0,37
49	0	0	1	0	1	1	0	1	1	0,03	0,69	0,28
50	1	0	1	0	1	1	0	1	1	0,03	0,63	0,35
51	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0,01	0,84	0,15
52	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0,06	0,77	0,18
53	1	0	0	0	1	1	0	1	1	0,05	0,72	0,23
54	0	1	0	0	1	1	0	1	1	0,01	0,90	0,09
55	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0,23	0,38	0,39

continua

continuação

combinações	FILHO anterior NÃO PREMATURO	Filho anterior prematuro	RCIU no último exame	Poliamnio	Oligoamnio	Cardiológica	Torácica	Gastrointestinal	Alteração de vitalidade	P1	P2	P3
56	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0,19	0,34	0,47
57	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0,07	0,64	0,30
58	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0,39	0,38	0,23
59	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0,34	0,37	0,29
60	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0,12	0,69	0,18
61	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0,07	0,43	0,50
62	1	0	1	1	0	0	0	1	1	0,05	0,37	0,58
63	0	1	1	1	0	0	0	1	1	0,02	0,65	0,33
64	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0,13	0,53	0,34
65	1	0	0	1	0	0	0	1	1	0,11	0,47	0,42
66	0	1	0	1	0	0	0	1	1	0,03	0,75	0,22
67	0	0	1	0	1	0	0	1	1	0,09	0,76	0,16
68	1	0	1	0	1	0	0	1	1	0,08	0,72	0,20
69	0	1	1	0	1	0	0	1	1	0,02	0,90	0,08
70	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0,14	0,77	0,09
71	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0,13	0,75	0,12
72	0	1	0	0	1	0	0	1	1	0,03	0,92	0,05
73	0	0	1	0	0	1	1	0	1	0,03	0,06	0,91
74	1	0	1	0	0	1	1	0	1	0,02	0,04	0,93
75	0	1	1	0	0	1	1	0	1	0,01	0,13	0,86
76	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0,08	0,10	0,83
77	1	0	0	0	0	1	1	0	1	0,06	0,07	0,87
78	0	1	0	0	0	1	1	0	1	0,03	0,20	0,77
79	0	0	1	1	0	1	1	0	1	0,01	0,06	0,94
80	1	0	1	1	0	1	1	0	1	0,00	0,04	0,95
81	0	1	1	1	0	1	1	0	1	0,00	0,12	0,88
82	0	0	0	1	0	1	1	0	1	0,02	0,09	0,89

continua

continuação

combinações	FILHO anterior NÃO PREMATURO	Filho anterior prematuro	RCIU no último exame	Poliamnio	Oligoamnio	Cardiológica	Torácica	Gastrointestinal	Alteração de vitalidade	P1	P2	P3
83	1	0	0	1	0	1	1	0	1	0,01	0,07	0,92
84	0	1	0	1	0	1	1	0	1	0,01	0,19	0,81
85	0	0	1	0	1	1	1	0	1	0,02	0,24	0,73
86	1	0	1	0	1	1	1	0	1	0,02	0,19	0,79
87	0	1	1	0	1	1	1	0	1	0,01	0,42	0,57
88	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0,05	0,35	0,60
89	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0,04	0,29	0,67
90	0	1	0	0	1	1	1	0	1	0,02	0,56	0,43
91	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0,13	0,10	0,77
92	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0,10	0,08	0,82
93	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0,05	0,22	0,74
94	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0,29	0,13	0,58
95	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0,23	0,11	0,66
96	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0,11	0,30	0,58
97	0	0	1	1	0	0	1	0	1	0,03	0,10	0,86
98	1	0	1	1	0	0	1	0	1	0,02	0,08	0,90
99	0	1	1	1	0	0	1	0	1	0,01	0,21	0,78
100	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0,08	0,16	0,76
101	1	0	0	1	0	0	1	0	1	0,06	0,13	0,81
102	0	1	0	1	0	0	1	0	1	0,03	0,31	0,66
103	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0,09	0,36	0,55
104	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0,07	0,31	0,62
105	0	1	1	0	1	0	1	0	1	0,03	0,58	0,39
106	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0,18	0,44	0,38
107	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0,15	0,40	0,45
108	0	1	0	0	1	0	1	0	1	0,05	0,69	0,26
109	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0,11	0,08	0,81

continua

continuação

combinações	FILHO anterior NÃO PREMATURO	Filho anterior prematuro	RCIU no último exame	Poliamnio	Oligoamnio	Cardiológica	Torácica	Gastrointestinal	Alteração de vitalidade	P1	P2	P3
110	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0,08	0,06	0,86
111	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0,04	0,17	0,79
112	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0,25	0,11	0,64
113	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0,19	0,09	0,72
114	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0,10	0,25	0,65
115	0	0	1	1	0	1	0	0	1	0,03	0,08	0,90
116	1	0	1	1	0	1	0	0	1	0,02	0,06	0,92
117	0	1	1	1	0	1	0	0	1	0,01	0,16	0,83
118	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0,07	0,12	0,81
119	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0,05	0,10	0,85
120	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0,02	0,25	0,73
121	0	0	1	0	1	1	0	0	1	0,08	0,30	0,62
122	1	0	1	0	1	1	0	0	1	0,06	0,25	0,69
123	0	1	1	0	1	1	0	0	1	0,02	0,51	0,47
124	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0,17	0,38	0,45
125	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0,14	0,33	0,53
126	0	1	0	0	1	1	0	0	1	0,05	0,63	0,33
127	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0,37	0,10	0,53
128	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0,30	0,09	0,61
129	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0,16	0,25	0,59
130	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,61	0,10	0,29
131	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0,53	0,09	0,37
132	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0,31	0,30	0,39
133	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0,12	0,13	0,75
134	1	0	1	1	0	0	0	0	1	0,09	0,10	0,81
135	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0,04	0,27	0,69
136	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0,26	0,17	0,57

continua

continuação

combinações	FILHO anterior NÃO PREMATURO	Filho anterior prematuro	RCIU no último exame	Poliamnio	Oligoamnio	Cardiológica	Torácica	Gastrointestinal	Alteração de vitalidade	P1	P2	P3
137	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0,21	0,15	0,65
138	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0,10	0,37	0,54
139	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0,26	0,37	0,38
140	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0,21	0,33	0,46
141	0	1	1	0	1	0	0	0	1	0,08	0,63	0,29
142	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0,42	0,37	0,21
143	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0,37	0,35	0,28
144	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0,14	0,69	0,18
145	0	0	1	0	0	1	1	1	0	0,08	0,72	0,20
146	1	0	1	0	0	1	1	1	0	0,07	0,67	0,25
147	0	1	1	0	0	1	1	1	0	0,02	0,87	0,11
148	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0,14	0,74	0,12
149	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0,13	0,72	0,15
150	0	1	0	0	0	1	1	1	0	0,03	0,91	0,06
151	0	0	1	1	0	1	1	1	0	0,02	0,75	0,23
152	1	0	1	1	0	1	1	1	0	0,02	0,69	0,29
153	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0,00	0,87	0,12
154	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0,04	0,82	0,14
155	1	0	0	1	0	1	1	1	0	0,03	0,78	0,18
156	0	1	0	1	0	1	1	1	0	0,01	0,92	0,07
157	0	0	1	0	1	1	1	1	0	0,02	0,93	0,05
158	1	0	1	0	1	1	1	1	0	0,02	0,91	0,07
159	0	1	1	0	1	1	1	1	0	0,00	0,97	0,02
160	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0,03	0,94	0,03
161	1	0	0	0	1	1	1	1	0	0,03	0,93	0,04
162	0	1	0	0	1	1	1	1	0	0,01	0,98	0,01
163	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0,21	0,69	0,10

continua

continuação

combinações	FILHO anterior NÃO PREMATURO	Filho anterior prematuro	RCIU no último exame	Poliamnio	Oligoamnio	Cardiológica	Torácica	Gastrointestinal	Alteração de vitalidade	P1	P2	P3
164	1	0	1	0	0	0	1	1	0	0,19	0,68	0,13
165	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0,05	0,90	0,06
166	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0,32	0,63	0,05
167	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0,30	0,63	0,07
168	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0,08	0,89	0,03
169	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0,06	0,81	0,12
170	1	0	1	1	0	0	1	1	0	0,06	0,78	0,16
171	0	1	1	1	0	0	1	1	0	0,01	0,92	0,06
172	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0,10	0,83	0,07
173	1	0	0	1	0	0	1	1	0	0,09	0,81	0,10
174	0	1	0	1	0	0	1	1	0	0,02	0,94	0,04
175	0	0	1	0	1	0	1	1	0	0,05	0,92	0,03
176	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0,05	0,92	0,03
177	0	1	1	0	1	0	1	1	0	0,01	0,98	0,01
178	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0,09	0,90	0,01
179	1	0	0	0	1	0	1	1	0	0,08	0,90	0,02
180	0	1	0	0	1	0	1	1	0	0,02	0,98	0,01
181	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0,22	0,66	0,13
182	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0,20	0,64	0,16
183	0	1	1	0	0	1	0	1	0	0,05	0,87	0,07
184	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0,33	0,60	0,07
185	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0,31	0,60	0,09
186	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0,08	0,87	0,04
187	0	0	1	1	0	1	0	1	0	0,06	0,77	0,16
188	1	0	1	1	0	1	0	1	0	0,06	0,73	0,21
189	0	1	1	1	0	1	0	1	0	0,01	0,90	0,09
190	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0,11	0,80	0,10

continua

continuação

combinações	FILHO anterior NÃO PREMATURO	Filho anterior prematuro	RCIU no último exame	Poliamnio	Oligoamnio	Cardiológica	Torácica	Gastrointestinal	Alteração de vitalidade	P1	P2	P3
191	1	0	0	1	0	1	0	1	0	0,10	0,78	0,13
192	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0,02	0,93	0,05
193	0	0	1	0	1	1	0	1	0	0,06	0,91	0,03
194	1	0	1	0	1	1	0	1	0	0,05	0,90	0,05
195	0	1	1	0	1	1	0	1	0	0,01	0,97	0,02
196	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0,09	0,89	0,02
197	1	0	0	0	1	1	0	1	0	0,08	0,89	0,03
198	0	1	0	0	1	1	0	1	0	0,02	0,97	0,01
199	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0,44	0,51	0,05
200	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0,42	0,52	0,07
201	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0,13	0,84	0,04
202	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0,57	0,40	0,02
203	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0,55	0,42	0,03
204	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0,19	0,79	0,02
205	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0,16	0,76	0,08
206	1	0	1	1	0	0	0	1	0	0,15	0,75	0,11
207	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0,03	0,92	0,04
208	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0,25	0,71	0,04
209	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0,23	0,71	0,06
210	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0,06	0,92	0,02
211	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0,14	0,85	0,02
212	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0,13	0,85	0,02
213	0	1	1	0	1	0	0	1	0	0,03	0,96	0,01
214	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0,21	0,78	0,01
215	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0,20	0,79	0,01
216	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0,04	0,95	0,00
217	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0,23	0,32	0,45

continua

continuação

combinações	FILHO anterior NÃO PREMATURO	Filho anterior prematuro	RCIU no último exame	Poliamnio	Oligoamnio	Cardiológica	Torácica	Gastrointestinal	Alteração de vitalidade	P1	P2	P3
218	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0,19	0,28	0,53
219	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0,07	0,57	0,36
220	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0,40	0,34	0,27
221	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0,35	0,32	0,34
222	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0,13	0,64	0,23
223	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0,06	0,37	0,57
224	1	0	1	1	0	1	1	0	0	0,05	0,31	0,64
225	0	1	1	1	0	1	1	0	0	0,02	0,58	0,40
226	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0,13	0,46	0,40
227	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0,11	0,41	0,48
228	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0,03	0,69	0,27
229	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0,09	0,71	0,20
230	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0,08	0,67	0,25
231	0	1	1	0	1	1	1	0	0	0,02	0,87	0,11
232	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0,16	0,73	0,11
233	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0,14	0,71	0,15
234	0	1	0	0	1	1	1	0	0	0,03	0,90	0,06
235	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0,52	0,28	0,20
236	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0,47	0,27	0,26
237	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0,20	0,61	0,19
238	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0,69	0,22	0,09
239	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0,65	0,23	0,12
240	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0,31	0,58	0,10
241	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0,21	0,45	0,34
242	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0,17	0,41	0,42
243	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0,06	0,70	0,24
244	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0,34	0,46	0,20

continua

continuação

combinações	FILHO anterior NÃO PREMATURO	Filho anterior prematuro	RCIU no último exame	Poliamnio	Oligoamnio	Cardiológica	Torácica	Gastrointestinal	Alteração de vitalidade	P1	P2	P3
245	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0,31	0,44	0,26
246	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0,10	0,75	0,15
247	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0,23	0,67	0,09
248	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0,21	0,66	0,12
249	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0,05	0,89	0,05
250	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0,35	0,61	0,05
251	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0,33	0,61	0,06
252	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0,09	0,88	0,03
253	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0,51	0,25	0,24
254	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0,45	0,24	0,31
255	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0,20	0,56	0,24
256	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0,68	0,21	0,11
257	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0,64	0,21	0,15
258	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0,32	0,55	0,13
259	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0,19	0,39	0,41
260	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0,16	0,35	0,49
261	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0,06	0,64	0,30
262	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0,34	0,41	0,25
263	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0,30	0,39	0,32
264	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0,10	0,71	0,19
265	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0,24	0,64	0,12
266	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0,22	0,62	0,16
267	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0,06	0,87	0,07
268	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0,36	0,58	0,06
269	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0,33	0,58	0,08
270	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0,09	0,87	0,04
271	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0,78	0,15	0,07

continua

conclusão

combinações	FILHO anterior NÃO PREMATURO	Filho anterior prematuro	RCIU no último exame	Poliamnio	Oligoamnio	Cardiológica	Torácica	Gastrointestinal	Alteração de vitalidade	P1	P2	P3
272	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0,75	0,15	0,10
273	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0,43	0,47	0,10
274	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,87	0,10	0,03
275	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0,85	0,11	0,04
276	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0,57	0,38	0,05
277	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0,46	0,36	0,19
278	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0,41	0,34	0,24
279	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0,15	0,69	0,16
280	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0,62	0,29	0,09
281	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0,58	0,30	0,12
282	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0,25	0,67	0,09
283	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0,47	0,48	0,05
284	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0,45	0,49	0,06
285	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0,14	0,83	0,03
286	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0,60	0,38	0,02
287	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0,58	0,39	0,03
288	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0,21	0,77	0,02

8.5 **Anexo E -** Análise univariada para o desfecho alteração de vitalidade

Vitalidade								
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
ESTADO_CIVIL1(1)	-,002	,228	,000	1	,994	,998	,638	1,562
Constant	-1,353	,144	88,727	1	,000	,258		
COR1(1)	-,178	,302	,346	1	,556	,837	,463	1,513
Constant	-1,298	,120	117,838	1	,000	,273		
GestaAnterior_SN(1)	-,181	,220	,675	1	,411	,835	,542	1,285
Constant	-1,223	,164	55,422	1	,000	,294		
Nulipara_SN(1)	,400	,221	3,280	1	,070	1,491	,968	2,298
Constant	-1,536	,164	87,322	1	,000	,215		
AbortoAnterior_SN(1)	,043	,270	,026	1	,872	1,044	,615	1,773
Constant	-1,334	,123	118,391	1	,000	,263		
INTERCORRENCIAS_GEST_ANTERIOR_SN(1)	,193	,310	,388	1	,533	1,213	,661	2,227
Constant	-1,352	,118	130,784	1	,000	,259		
Inter_Gest_Anterior_3cat	-,157	,159	,975	1	,323	,855	,626	1,167
Constant	-1,229	,144	72,808	1	,000	,292		
MFF_ant_3cat			3,817	2	,148			
MFF_ant_3cat(1)	-,433	,226	3,676	1	,055	,648	,416	1,010
MFF_ant_3cat(2)	,038	,596	,004	1	,950	1,038	,323	3,338
Constant	-1,136	,147	59,605	1	,000	,321		
COMORBIDADES(1)	,213	,257	,685	1	,408	1,237	,747	2,049
Constant	-1,374	,125	120,469	1	,000	,253		
HAS_comorbidade_SN(1)	,616	,355	3,013	1	,083	1,852	,923	3,715
Constant	-1,384	,116	142,351	1	,000	,251		
DM_comorbidade_SN(1)	1,212	,443	7,479	1	,006	3,359	1,410	8,006
Constant	-1,394	,114	149,489	1	,000	,248		
TABAGISMO_ATUAL(1)	,501	,501	1,000	1	,317	1,650	,618	4,402
Constant	-1,348	,112	144,260	1	,000	,260		
CROMOSSOMOPATIA(1)	1,020	,497	4,210	1	,040	2,774	1,047	7,354
Constant	-1,462	,255	32,984	1	,000	,232		
Sistema_grupo			13,752	7	,056			

continua

continuação

Vitalidade								
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Sistema_grupo(1)	,774	,401	3,724	1	,054	2,169	,988	4,761
Sistema_grupo(2)	-,007	,640	,000	1	,991	,993	,283	3,478
Sistema_grupo(3)	1,183	,428	7,627	1	,006	3,265	1,410	7,561
Sistema_grupo(4)	,519	,549	,896	1	,344	1,681	,573	4,928
Sistema_grupo(5)	-,595	,814	,534	1	,465	,551	,112	2,720
Sistema_grupo(6)	,909	,890	1,042	1	,307	2,481	,433	14,209
Sistema_grupo(7)	,909	,452	4,040	1	,044	2,481	1,023	6,020
Constant	-2,007	,355	31,974	1	,000	,134		
SNC_SN(1)	-,465	,297	2,449	1	,118	,628	,351	1,124
Constant	-1,240	,120	107,322	1	,000	,289		
CARDIO_SN(1)	,167	,221	,570	1	,450	1,182	,766	1,823
Constant	-1,395	,144	93,509	1	,000	,248		
GASTRO_SN(1)	,457	,259	3,121	1	,077	1,579	,951	2,621
Constant	-1,424	,125	129,021	1	,000	,241		
GASTROSQUISE_SN(1)	,800	,290	7,627	1	,006	2,226	1,262	3,928
Constant	-1,447	,121	142,363	1	,000	,235		
ONFALO_SN(1)	-,646	,627	1,060	1	,303	,524	,153	1,792
Constant	-1,300	,111	136,830	1	,000	,272		
MALF_INT_SN(1)	-,062	,798	,006	1	,938	,940	,197	4,493
Constant	-1,324	,110	144,075	1	,000	,266		
URINARIO_SN(1)	,221	,303	,531	1	,466	1,247	,689	2,258
Constant	-1,358	,119	130,512	1	,000	,257		
EXTREMIDADES_SN(1)	-,434	,380	1,308	1	,253	,648	,308	1,363
Constant	-1,280	,115	124,431	1	,000	,278		
DERRAMES_SN(1)	,489	,699	,490	1	,484	1,631	,415	6,418
Constant	-1,337	,111	145,706	1	,000	,263		
Amnio_SN(1)	,181	,250	,520	1	,471	1,198	,733	1,957
Constant	-1,370	,127	116,762	1	,000	,254		

Continua

conclusão

Vitalidade								
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
CARIOTIPO_3cat			4,621	2	,099			
CARIOTIPO_3cat(1)	-,105	,285	,137	1	,711	,900	,515	1,572
CARIOTIPO_3cat(2)	,915	,446	4,216	1	,040	2,497	1,042	5,982
Constant	-1,357	,127	114,232	1	,000	,257		
RCIU_ULTIMO_EXAME(1)	,871	,225	15,059	1	,000	2,390	1,539	3,712
Constant	-1,686	,154	119,979	1	,000	,185		
OLIGO_ULTIMO_EXAME(1)	2,027	,416	23,740	1	,000	7,591	3,359	17,155
Constant	-1,496	,119	157,314	1	,000	,224		
POLI_ULTIMO_EXAME_nao(1)	-,020	,279	,005	1	,943	,980	,567	1,695
Constant	-1,328	,123	117,124	1	,000	,265		
ILA_3cat_UltimoExame			25,936	2	,000			
ILA_3cat_UltimoExame(1)	1,983	,390	25,827	1	,000	7,262	3,381	15,601
ILA_3cat_UltimoExame(2)	,083	,392	,045	1	,833	1,086	,504	2,342
Constant	-1,523	,127	142,854	1	,000	,218		
ALT_DOPPLER_ULTIMO_EXAME(1)	22,632	12710,133	,000	1	,999	6745938904,214	0,000	
Constant	-1,429	,117	149,989	1	,000	,239		
SEXO_3cat			1,131	2	,568			
SEXO_3cat(1)	,170	,222	,587	1	,444	1,185	,767	1,832
SEXO_3cat(2)	,735	,881	,695	1	,404	2,085	,371	11,726
Constant	-1,428	,162	77,301	1	,000	,240		
COMPLICACAOES_GESTACAO(1)	,159	,242	,432	1	,511	1,172	,730	1,884
Constant	-1,369	,129	112,150	1	,000	,254		
ISOLADAS_SN(1)	-,355	,293	1,465	1	,226	,701	,395	1,246
Constant	-1,026	,267	14,719	1	,000	,358		
MULTIPLAS_SN(1)	,216	,311	,483	1	,487	1,241	,675	2,281
Constant	-1,355	,118	131,417	1	,000	,258		
DHEG_SN(1)	,564	,417	1,830	1	,176	1,758	,776	3,983
Constant	-1,363	,114	143,445	1	,000	,256		
DMG_SN(1)	,107	,326	,108	1	,743	1,113	,588	2,106
Constant	-1,339	,117	130,693	1	,000	,262		

8.6 Anexo F - Modelo completo para alteração de vitalidade com todas as variáveis que tiveram valor p < 0,2 na análise univariada ou variáveis com relevância clínica

Variables in the Equation

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1[a]	Nulipara_SN(1)	,919	1,847	,247	1	,619	2,507	,067	93,619
	MFF_ant_3cat			,135	1	,713			
	MFF_ant_3cat(1)	-,679	1,847	,135	1	,713	,507	,014	18,961
	HAS_comorbidade_SN(1)	1,512	1,192	1,609	1	,205	4,538	,438	46,976
	DM_comorbidade_SN(1)	,797	1,707	,218	1	,640	2,219	,078	62,921
	CROMOSSOMOPATIA(1)	,887	,906	,958	1	,328	2,427	,411	14,332
	SNC_SN(1)	,278	,808	,119	1	,731	1,321	,271	6,441
	CARDIO_SN(1)	,120	,720	,028	1	,868	1,127	,275	4,626
	TORACICA_SN(1)	3,052	1,699	3,226	1	,072	21,163	,757	591,768
	GASTRO_SN(1)	1,279	1,051	1,481	1	,224	3,592	,458	28,170
	RCIU_ULTIMO_EXAME(1)	-1,451	,666	4,750	1	,029	,234	,063	,864
	OLIGO_ULTIMO_EXAME(1)	4,802	1,765	7,402	1	,007	121,773	3,829	3872,633
	ILA_3cat_UltimoExame			,182	1	,670			
	ILA_3cat_UltimoExame(2)	-,434	1,019	,182	1	,670	,648	,088	4,768
	DHEG_SN(1)	2,503	1,057	5,609	1	,018	12,223	1,540	97,014
	Constant	-5,565	2,748	4,101	1	,043	,004		

a. Variable(s) entered on step 1: Nulipara_SN, MFF_ant_3cat, HAS_comorbidade_SN, DM_comorbidade_SN, CROMOSSOMOPATIA, SNC_SN, CARDIO_SN, TORACICA_SN, GASTRO_SN, RCIU_ULTIMO_EXAME, OLIGO_ULTIMO_EXAME, ILA_3cat_UltimoExame, DHEG_SN.

8.7 Anexo G - Combinação das variáveis e probabilidades de alteração de vitalidade para cada grupo

combinações	RCUI	Gastroquise	cariótipo alterado	DM	DHG	Oligo	sem alterações de vitalidade	com alterações vitalidade
1	0	0	0	0	0	0	0,89	0,11
2	1	0	0	0	0	0	0,81	0,19
3	0	1	0	0	0	0	0,77	0,23
4	1	1	0	0	0	0	0,64	0,36
5	0	0	1	0	0	0	0,77	0,23
6	1	0	1	0	0	0	0,64	0,36
7	0	1	1	0	0	0	0,58	0,42
8	1	1	1	0	0	0	0,42	0,58
9	0	0	0	1	0	0	0,60	0,40
10	1	0	0	1	0	0	0,44	0,56
11	0	1	0	1	0	0	0,38	0,62
12	1	1	0	1	0	0	0,24	0,76
13	0	0	1	1	0	0	0,38	0,62
14	1	0	1	1	0	0	0,24	0,76
15	0	1	1	1	0	0	0,20	0,80
16	1	1	1	1	0	0	0,11	0,89
17	0	0	0	0	1	0	0,80	0,20
18	1	0	0	0	1	0	0,68	0,32
19	0	1	0	0	1	0	0,62	0,38
20	1	1	0	0	1	0	0,46	0,54
21	0	0	1	0	1	0	0,62	0,38
22	1	0	1	0	1	0	0,46	0,54
23	0	1	1	0	1	0	0,40	0,60
24	1	1	1	0	1	0	0,26	0,74
25	0	0	0	1	1	0	0,42	0,58
26	1	0	0	1	1	0	0,27	0,73
27	0	1	0	1	1	0	0,23	0,77
28	1	1	0	1	1	0	0,13	0,87

continua

continuação

combinações	RCUI	Gastroquise	cariótipo alterado	DM	DHG	Oligo	sem alterações de vitalidade	com alterações vitalidade
29	0	0	1	1	1	0	0,23	0,77
30	1	0	1	1	1	0	0,13	0,87
31	0	1	1	1	1	0	0,11	0,89
32	1	1	1	1	1	0	0,06	0,94
33	0	0	0	0	0	1	0,47	0,53
34	1	0	0	0	0	1	0,31	0,69
35	0	1	0	0	0	1	0,26	0,74
36	1	1	0	0	0	1	0,16	0,84
37	0	0	1	0	0	1	0,26	0,74
38	1	0	1	0	0	1	0,16	0,84
39	0	1	1	0	0	1	0,13	0,87
40	1	1	1	0	0	1	0,07	0,93
41	0	0	0	1	0	1	0,14	0,86
42	1	0	0	1	0	1	0,08	0,92
43	0	1	0	1	0	1	0,06	0,94
44	1	1	0	1	0	1	0,03	0,97
45	0	0	1	1	0	1	0,06	0,94
46	1	0	1	1	0	1	0,03	0,97
47	0	1	1	1	0	1	0,03	0,97
48	1	1	1	1	0	1	0,01	0,99
49	0	0	0	0	1	1	0,30	0,70
50	1	0	0	0	1	1	0,18	0,82
51	0	1	0	0	1	1	0,15	0,85
52	1	1	0	0	1	1	0,08	0,92
53	0	0	1	0	1	1	0,15	0,85
54	1	0	1	0	1	1	0,08	0,92

continua

conclusão

combinações	RCUI	Gastroquise	cariótipo alterado	DM	DHG	Oligo	sem alterações de vitalidade	com alterações vitalidade
55	0	1	1	0	1	1	0,07	0,93
56	1	1	1	0	1	1	0,04	0,96
57	0	0	0	1	1	1	0,07	0,93
58	1	0	0	1	1	1	0,04	0,96
59	0	1	0	1	1	1	0,03	0,97
60	1	1	0	1	1	1	0,02	0,98
61	0	0	1	1	1	1	0,03	0,97
62	1	0	1	1	1	1	0,02	0,98
63	0	1	1	1	1	1	0,01	0,99
64	1	1	1	1	1	1	0,01	0,99

9 REFERÊNCIAS

9 REFERÊNCIAS

1. Ramos JL de AM, De Carvalho MH, Zugaib M. Caracterização sociodemográfica e resultados perinatais das gestações com diagnóstico ultrassonográfico de malformação fetal. *Rev Assoc Med Bras*.2009;55(4):447-51.

2. Feldkamp ML, Carey JC, Byrne JLB, Krikov S, Botto LD. Etiology and clinical presentation of birth defects: population based study. BMJ. 2017 May 30;357:j2249. doi: 10.1136/bmj.j2249.

3. Marden PM, Smith DW, McDonald MJ. Congenital anomalies in the newborn infant, including minor variations. A study of 4,412 babies by surface examination for anomalies and buccal smear for sex chromatin. *J Pediatr*. 1964 Mar;64:357-71.

4. World Health Organization (WHO). Birth defects surveillance: a manual for programme managers, second edition. Geneva: WHO; 2020. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789241548724.

5. Castro MLS, Cunha CJ, Moreira PB, Fernandez RR, Garcias GL, Martino-Röth MG. Freqüência das malformações múltiplas em recém-nascidos na Cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil, e fatores sócio-demográficos associados. *Cad Saúde Pública.* 2006;22(5):1009-15.

6. Ely DM, Driscoll AK. Infant Mortality in the United States, 2017: data from the period linked birth/infant death file. *Natl Vital Stat Rep*. 2019 Aug;68(10):1-20.

7. França EB, Lansky S, Rego MAS, Malta DC, França JS, Teixeira R, *et al*. Principais causas da mortalidade na infância no Brasil, em 1990 e 2015: estimativas do estudo de Carga Global de Doença. *Rev Bras Epidemiol*. 2017;20:46-60.

8. Lansky S, Friche AADL, Silva AAMD, Campos D, Bittencourt SDDA, Carvalho MLD, et al. Pesquisa: Nascer no Brasil: perfil da mortalidade neonatal e avaliação da assistência à gestante e ao recém-nascido. *Cad Saúde Pública*. 2014;30:S192-S207.

9. Grandi C, Luchtenberg G, Rittler M. The contribution of birth defects to spontaneous preterm birth. *Am J Perinatol*. 2007;24:487–92.

10. Kase JS, Visintainer P. The relationship between congenital malformations and preterm birth. *J Perinat Med*. 2007;35:538-42.

11. Shaw GM, Savitz DA, Nelson V, Thorp JM. Role of structural birth defects in preterm delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2001;15:106-9.

12. Linhart Y, Bashiri A, Maymon E, Shoham-Vardi I, Furman B, Vardi H, et al. Congenital anomalies are an independent risk factor for neonatal morbidity and perinatal mortality in preterm birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000;90:43-9.

13. Kamath-Rayne BD, DeFranco EA, Chung E, Chen A. Subtypes of preterm birth and the risk of postneonatal death. *J Pediatr.* 2013 Jan;162(1):28-34.e2.

14. Nicolaides KH. Turning the pyramid of prenatal care. *Fetal Diagn Ther*. 2011;29(3):183-96.

15. Berger R, Rath W, Abele H, Garnier Y, Kuon RJ, Maul H. Reducing the risk of preterm birth by ambulatory risk factor management. *Dtsch Arztebl Int.* 2019 Dec 13;116(50):858-64.

16. Figo Working Group On Best Practice In Maternal-Fetal Medicine; International Federation of Gynecology and Obstetrics. Best practice in maternal-fetal medicine. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015 Jan;128(1):80-2.

17. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Atenção ao pré-natal de baixo risco. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2012.

18. França AAP de, Oliveira LL, Machado CR, Netto MR, Bastos MTM, Filho RNR, *et al*. Defeitos congênitos e diagnóstico pré-natal. *Rev Científica FAGOC.* 2016;1:87-93.

19. Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *Lancet.* 2008;371:164–75.

20. Ruano R, Zugaib M. Organizacao dos centros de Medicina Fetal. In: Zugaib M. Medicina fetal. 3ª ed. São Paulo: Ed Atheneu. 2012. p. 3-6.

21. Farraposo S, Montenegro N, Matias A. Evaluation of the role of first-trimester obstetric ultrasound in the detection of major anomalies: a systematic review. *J Perinat Med*. 2014;42:141-9.

22. Bernardes LS. Grupo de apoio integral às gestantes e familiares de fetos com malformação: utilização de conceitos de cuidados paliativos no atendimento em medicina fetal. São Paulo, Tese [Livre-Docência]. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Departamento de Obstetrícia e Ginecologia. 2017.

23. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1977;56:247-53.

24. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health*. 2019 Jan;7(1):e37-e46.

25. Leal MC, Esteves-Pereira AP, Nakamura-Pereira M, Torres JA, Theme-Filha M, *et al*. Prevalence and risk factors relates to preterm birth in Brazil. *Reprod Health*. 2016;13(Suppl3):127.

26. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, *et al*. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet.* 2016;388(10063):3027-35.

27. United Nations Inter-Agency Group for Child Mortality Estimation (UNIGME). Levels and trends in child mortality: report 2017. New York: United Nations Children's Fund, 2017. Available from: https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/Child_Mortality_Report_2017.pdf

28. Gotsch F, Gotsch F, Romero R, Erez O, Vaisbuch E, Kusanovic JP, *et al*. Preterm parturition syndrome and its implications for understanding the biology, risk assessment, diagnosis, treatment and prevention of preterm birth. *J Matern Neonatal Med*. 2009;22:5-23.

29. Eduardo R, Zugaib M. Indicadores de risco para o parto prematuro. *Rev Bras Obst Ginecol.* 2009;31(4):203-9.

30. Lockwood CJ, Kuczynski E. Markers of risk for preterm delivery. J Perinat Med. 1999;27(1):5-20.

31. Li D, Liu L, Odouli R. Presence of depressive symptoms during early pregnancy and the risk of preterm delivery: a prospective cohort study. *Hum Reprod.* 2009;24(1):146-53.

32. Kelly R, Holzman C, Senagore P, Wang J, Tian Y, Tahbar MH, *et al*. Placental vascular pathology findings and pathways to preterm delivery. *Am J Epidemiol*. 2009;170:148-58.

33. Coussons-Read ME, Lobel M, Carey JC, Kreither MO, D'Anna K, Argys L, et al. The occurrence of preterm delivery is linked to pregnancy-specific distress and elevated inflammatory markers across gestation. *Brain Behav Immun*, 2012;26(4):650-9.

34. DiGiulio DB, Callahan BJ, McMurdie PJ, Costello EK, Lyell DJ, Robaczewska A, *et al*. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;12(35):11060-5.

35. Sheiner E, Mazor-Drey E, Levy A. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009;22(5):423-7.

36. Smaill F. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(2):CD000490.

37. Gravett MG, Novy MJ, Rosenfeld RG, Reddy AP, Jacob T, Turner M, *et al*. Diagnosis of intra-amniotic infection by proteomic profiling and identification of novel biomarkers. *JAMA* 2004; 292(4):462-9.

38. Salafia CM, López-Zeno JA, Sherer DM, Whittington SS, Minior VK, Vintzileos AM. Histologic evidence of old intrauterine bleeding is more frequent in prematurity. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 173(4):1065-70.

39. Adams Waldorf KM, Singh N, Mohan AR, Young RC, Ngo L, Das A, *et al*. Uterine overdistention induces preterm labor mediated by inflammation: observations in pregnant women and non human primates. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 213(6):830.e1-e19.

40. Ananth CV, Peltier MR, Getahun D, Kirby RS, Vintzileos AM. Primiparity: an 'intermediate' risk group for spontaneous and medically indicated preterm birth. *J Matern Neonatal Med*. 2007;20:605-11.

41. Esplin MS, O'Brien E, Fraser A, Kerber RA, Clark E, Simonsen SE, *et al*. Estimating recurrence of spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol.* 2008;112:516-23.

42. Boivin A, Luo ZC, Audibert F, Mâsse B, Lefebvre F, Tessier R, Nuyt AM. Risk for preterm and very preterm delivery in women who were born preterm. Obstet Gynecol. 2015 May;125(5):1177-84.

43. Srinivasjois RM, Shah S, Shah PS; Knowledge Synthesis Group on Determinants Of Preterm/LBW Births. Biracial couples and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analyses. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012 Oct;91(10):1134-46.

44. Manuck TA, Lai Y, Meis PJ, Sibai B, Spong CY, Rouse DJ, et al. Admixture mapping to identify spontaneous preterm birth susceptibility loci in African Americans. Obstet Gynecol. 2011 May;117(5):1078-84.

45. Castles A, Adams EK, Melvin CL, Kelsch C, Boulton ML. Effects of smoking during pregnancy. Five meta-analyses. *Am J Prev Med*. 1999;16:208-15.

46. Kyrklund-Blomberg NB, Cnattingius S. Preterm birth and maternal smoking: risks related to gestational age and onset of delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 1998 Oct;179(4):1051-5.

47. Goffinet F. Primary predictors of preterm labour. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2005;112:38-47.

48. Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM, Meis PJ, Moawad AH, Copper RL, *et al*. The preterm prediction study: the value of new *vs.* standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births. NICHD MFMU Network. *Am J Public Health*. 1998;88:233-8.

49. Many A, Hill LM, Lazebnik N, Martin JG. The association between polyhydramnios and preterm delivery. *Obstet Gynecol*. 1995;86(3):389-91.

50. Chen KC, Liou JD, Hung TH, Kuo DM, Hsu JJ, Hsieh CC, *et al*. Perinatal outcomes of polyhydramnios without associated congenital fetal anomalies after the gestational age of 20 weeks. *Chang Gung Med J*. 2005;28(4):222-8.

51. Pri-Paz S, Khalek N, Fuchs KM, Simpson LL. Maximal amniotic fluid index as a prognostic factor in pregnancies complicated by polyhydramnios. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39:648-53.

52. Smith CV, Plambeck RD, Rayburn WF, Albaugh KJ. Relation of mild idiopathic polyhydramnios to perinatal outcome. *Obstet Gynecol*. 1992;79(3):387-9.

53. Malas NOM, Jayousi TMM, Miqdadi MF, Ma'ani WeOM. Perinatal outcome in idiopathic polyhydramnios. *Bahrain Med Bull*. 2005;27(1):195-9.

54. Berghella V, Roman A, Daskalakis C, Ness A, Baxter JK. Gestational age at cervical length measurement and incidence of preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2007 Aug;110(2 Pt 1):311-7.

55. Crane JM, Hutchens D. Transvaginal sonographic measurement of cervical length to predict preterm birth in asymptomatic women at increased risk: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 May;31(5):579-87.

56. Ananth C V., Vintzileos AM. Maternal-fetal conditions necessitating a medical intervention resulting in preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195:1557-63.

57. Rades É, Bittar RE, Zugaib M. Determinantes diretos do parto prematuro eletivo e os resultados neonatais. *Rev Bras Ginecol Obs*. 2004;26:655-62.

58. Kurkinen-Räty M, Koivisto M, Jouppila P. Preterm delivery for maternal or fetal indications: maternal morbidity, neonatal outcome and late sequelae in infants. *BJOG*. 2000;107:648-55.

59. Swanson JR, Sinkin RA. Early births and congenital birth defects. *Clin Perinatol*. 2013;40:629-44.

60. Burd L, Deal E, Rios R, Adickes E, Wynne J, Klug MG. Congenital heart defects and fetal alcohol spec- trum disorders. *Congenit Heart Dis*. 2007;2(4):25-5.

61. Patra J, Bakker R, Irving H, Jaddoe VWV, Malini S, Rehm J. Dose-response relationship between alcohol consumption before and during pregnancy and the risks of low birthweight, pre- term birth and small for gestational age (SGA) - a systematic review and meta- analyses. *BJOG.* 2011;118(12):1411-21.

62. Honein MA, Rasmussen SA, Reefhuis J, Romitti PA, Lammer EJ, Sun L, *et al*. Maternal smoking and environ- mental tobacco smoke exposure and the risk of orofacial clefts. *Epidemiology*. 2007;18(2):226-33.

63. Bell R, Glinianaia SV, Tennant PW, Bilous RW, Rankin J. Peri-conception hyperglycaemia and nephropathy are associated with risk of congenital anomaly in women with pre-existing diabetes: a population-based cohort study. *Diabetologia*. 2012;55:936-57

64. Kock K, Kock F, Klein K, Bancher-Todesca D, Helmer H. Diabetes mellitus and the risk of preterm birth with regard to the risk of spontaneous preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;23(9):1004-8.

65. Waller DK, Shaw GM, Rasmussen SA, Hobbs CA, Canfiel MA, Siega-Riz AM, *et al*. Prepregnancy obesity as a risk factor for structural birth defects. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161(8):745-50.

66. Boghossian NS, Horbar JD, Carpenter JH, Murray JC, Bell EF. Vermont Oxford Network. Major chromosomal anomalies among very low birth weight infants in the Vermont Oxford Network. *J Pediatr*. 2012;160(5):774-80.e11.

67. Mastroiacovo P, Castilla EE, Arpino C, Botting B, Cocchi G, Goujard J, *et al*. Congenital malformations in twins: an international study. *Am J Med Genet*. 1999;83(2):117-24.

68. Gul A, Cebecia A, Aslan H, Polat I, Sozen I, Ceylan Y. Perinatal outcomes of twin pregnancies discordant for major fetal anomalies. *Fetal Diagn Ther*. 2005;20(4):244-8.

69. Stevens TP, van Wijngaarden E, Ackerman KG, Lally PA, Lally KP. Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Timing of delivery and survival rates for infants with prena- tal diagnoses of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics*. 2009;123(2):494-502.

70. Levison J, Halliday R, Holland AJA, Walker K, Williams G, Shi E, *et al*. A population-based study of congenital diaphragmatic hernia outcome in New South Wales and the Australian Capital Territory, Australia, 1992-2001. *J Pediatr Surg*. 2006 Jun;41(6):1049-53.

71. Tsao K, Allison ND, Harting MT, Lally PA, Lally KP. Congenital diaphragmatic hernia in the preterm infant. *Surgery*. 2010;148(2): 404-10.

72. Hadidi A, Subotic U, Goeppl M, Waag KL. Early elective cesarean delivery before 36 weeks *vs.* late spontaneous delivery in infants with gastroschisis. *J Pediatr Surg*. 2008;43(7):1342–6.

73. Logghe HL, Mason GC, Thornton JG, Stringer MD. A randomized controlled trial of elec- tive preterm delivery of fetuses with gastroschisis. J Pediatr Surg. 2005;40(11):1726–31.

74. Overcash RT, DeUgarte DA, Stephenson ML, Gutkin RM, Norton ME, Parmar S *et al*. Factors associated with gastroschisis outcomes. *Obstet Gynecol*. 2014;124(3):551-7.

75. Rasmussen SA, Moore CA, Paulozzi LJ, Rhodenhiser EP. Risk for birth defects among premature infants: a population-based study. *J Pediatr*. 2001;138(5):668-73.

76. Honein MA, Kirby RS, Meyer RE, Xing J, Skerrette NI, Yuskiv N, *et al*. The association between major birth defects and preterm birth. *Matern Child Health J*. 2009;13(2):164-75.

77. Purisch SE, DeFranco EA, Muglia LJ, Odibo AO, Stamilio DM. Preterm birth in pregnancies complicated by major congenital malformations: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(3):287.e1-287.e8.

78. Miquel-Verges F, Mosley BS, Block AS, Hobbs CA. A spectrum project: preterm birth and small-for-gestational age among infants with birth defects. *J Perinatol.* 2015;35(3):198-203.

79. Almeida, LFG. Avaliação dos fatores epidemiológicos, diagnósticos e terapêuticos associados às malformações fetais e o impacito dos mesmos sobre os resultados maternos e perinatais. Ribeirão Preto [Dissertação]. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia. 2014.

80. Laas E, Lelong N, Thieulin AC, Houyel L, Bonnet D, Ancel P-Y, *et al*. Preterm birth and congenital heart defects: a population-based study. *Pediatrics.* 2012;130(4):e829–37.

81. Brown WR. Association of preterm birth with brain malformations. *Pediatr Res.* 2009;65(6):642-6.

82. Phelan JP, Smith CV, Broussard P, Small M. Amniotic fluid volume assessment with the four-quadrant technique at 36-42 weeks' gestation. *J Reprod Med.* 1987;32(7):540-2.

83. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements - a prospective-study. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;151(3):333-7.

84. Souza AS, de Andrade LR, da Silva FL, Cavalcanti AN, Guerra GV. Desfechos maternos e perinatais em gestantes com líquido amniótico diminuído [Maternal and perinatal outcomes in women with decreased amniotic fluid]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2013 Aug;35(8):342-8.

85. Petrozella LN, Dashe JS, McIntire DD, Leveno KJ. Clinical significance of borderline amniotic fluid index and oligohydramnios in preterm pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2011 Feb;117(2 Pt 1):338-42.

86. Dashe JS, McIntire DD, Ramus RM, Santos-Ramos R, Twickler DM. Hydramnios: anomaly prevalence and sonographic detection. *Obstet Gynecol.* 2002 Jul;100(1):134-9.

87. Liu LL, Pang LH, Deng BY. Prenatal Diagnosis and Pregnancy Outcome Analysis of Polyhydramnios. Fetal Pediatr Pathol. 2016;35(1):21-8. doi: 10.3109/15513815.2015.1122127. Epub 2015 Dec 31. PMID: 26720631.

88. Lazebnik N, Many A. The severity of polyhydramnios, estimated fetal weight and preterm delivery are independent risk factors for the presence of congenital malformations. *Gynecol Obstet Invest*. 1999;48(1):28-32.

89. Haeusler MC, Berghold A, Stoll C, Barisic I, Clementi M; EUROSCAN Study Group. Prenatal ultrasonographic detection of gastrointestinal obstruction: results from 18 European congenital anomaly registries. *Prenat Diagn*. 2002 Jul;22(7):616-23.

90. Osmundo Junior GS, Mohamed SHM, Nishie EN, Tannuri ACA, Gibelli MABC, Francisco RPV, *et al*. Association of spontaneous labor onset with neonatal outcomes in pregnancies with fetal gastroschisis: a retrospective cohort analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019 Feb;98(2):154-61.

91. Carvalho NS, Helfer TM, Serni PO, Terasaka OA, Boute T, Araujo Júnior E, *et al*. Postnatal outcomes of infants with gastroschisis: a 5-year follow-up in a tertiary referral center in Brazil. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(3):418-22.

92. Barseghyan K, Aghajanian P, Miller DA. The prevalence of preterm births in pregnancies complicated with fetal gastroschisis. Arch Gynecol Obstet. 2012 Oct;286(4):889-92.

93. Barbosa BML, Rodrigues AS, Carvalho MHB, Bittar RE, Francisco RPV, Bernardes LS. Spontaneous prematurity in fetuses with congenital diaphragmatic hernia: a retrospective cohort study about prenatal predictive factors. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018 Jan 12;18(1):27.

94. Raychaudhuri P, Pasupati A, James A, Whitehead B, Kumar R. Prospective study of antenatally diagnosed congenital cystic adenomatoid malformations. *Pediatr Surg Int*. 2011 Nov;27(11):1159-64.

95. Cavoretto P, Molina F, Poggi S, Davenport M, Nicolaides KH. Prenatal diagnosis and outcome of echogenic fetal lung lesions. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Nov;32(6):769-83.

96. Goff DA, Luan X, Gerdes M, Bernbaum J, D'Agostino JA, Rychik J, et al. Younger gestational age is associated with worse neurodevelopmental outcomes after cardiac surgery in infancy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Mar;143(3):535-42.

97. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008 Jan 5;371(9606):75-84.

98. Erez O, Shoham-Vardi I, Sheiner E, Dukler D, Bashiri A, Mazor M. Hydramnios and small for gestational age are independent risk factors for neonatal mortality and maternal morbidity. *Arch Gynecol Obstet*. 2005 Apr;271(4):296-301.

99. Haddock C, Skarsgard ED. Understanding gastroschisis and its clinical management: where are we? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Apr;12(4):405-15.

100. Andrade WS, Brizot ML, Miyadahira S, Osmundo Junior GS, Francisco RP, Zugaib M. Fetal gastroschisis: antepartum fetal heart rate analysis by computerized cardiotocography. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017 Mar;30(5):605-11.

101. Staebler M, Donner C, Van Regemorter N, Duprez L, De Maertelaer V, Devreker F, et al. Should determination of the karyotype be systematic for all malformations detected by obstetrical ultrasound? *Prenat Diagn*. 2005 Jul;25(7):567-73.