

Fernanda Marques de Deus

**Preditores de morbimortalidade em recém-nascidos
prematuros de muito baixo peso**

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

Programa de Pediatria

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Vera Lúcia Jornada Krebs

São Paulo

2022

Fernanda Marques de Deus

**Preditores de morbimortalidade em recém-nascidos
prematuros de muito baixo peso**

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

Programa de Pediatria

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Vera Lúcia Jornada Krebs

São Paulo

2022

Versão corrigida. Resolução CoPGr 5890, de 20 de dezembro de 2010. A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Deus, Fernanda Marques de
Preditores de morbimortalidade em recém-nascidos
prematureos de muito baixo peso / Fernanda Marques
de Deus. -- São Paulo, 2022.
Dissertação (mestrado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Pediatria.
Orientadora: Vera Lúcia Jornada Krebs.

Descritores: 1. Recém-nascido prematuro
2. Indicadores de morbimortalidade 3. Mortalidade
hospitalar 4. Troponina T

USP/FM/DEB-194/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Walter e Elisabeth, por investirem nos meus estudos e incentivarem meus sonhos.

A minha irmã Eliana por torcer junto nas conquistas e me ajudar com minha família, nos momentos mais críticos.

Ao meu marido Caio por incentivar minha carreira e dividir a vida comigo.

Aos meus filhos Gabriel e Bruno por me ensinarem a ser paciente e curiosa, me inspirando todos os dias.

À família do meu marido por nos apoiarem, e por vibrarem em nossas conquistas.

AGRADECIMENTOS

A minha orientadora Prof^ª. Dra. Vera Lúcia Jornada Krebs, pela orientações, sugestões e correções.

A minha mentora Dra. Lilian dos Santos Rodrigues Sadeck pelo incentivo e pela atenção dispensada durante a realização desta pesquisa.

Aos meus amigos e colegas de profissão por me inspirarem e por me auxiliarem nos plantões e nas escalas de plantão, para que fosse possível realizar a Pós-Graduação.

Aos amigos e colegas do Centro de Terapia Neonatal 1, por me inspirarem ao longo dos anos em que passei na unidade, inicialmente como residente e depois como médica assistente.

Aos médicos assistentes, preceptores e residentes por me auxiliarem na coleta dos pacientes deste trabalho.

À banca de qualificação, Prof. Dr. Eduardo Juan Troster, Dra. Maria Ceccon e Dra. Marta Mataloun pelas importantes sugestões e contribuições.

Essa 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. Serviço 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: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE QUADROS

LISTA DE TABELAS

Resumo

Abstract

1.INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Justificativa	7
1.2 Hipótese	8
2.OBJETIVOS	9
3.MÉTODOS.....	11
3.1 Desenho do estudo e população-alvo.....	12
3.2 Aspectos éticos.....	13
3.3 Coleta de dados e definições	14
3.4 Análise estatística.....	18
4.RESULTADOS.....	20
5.DISSCUSSÃO.....	32
6.CONCLUSÕES.....	37
7. ANEXOS	39
8. REFERÊNCIAS.....	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- APACHE-II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, version II
- Aroc= Área abaixo da curva
- BNP= Peptídeo natriurético tipo-B
- CC= Critérios de corte
- CRIB= Clinical Risk Index for Babies
- DBP= Displasia broncopulmonar
- DUM= Data da última menstruação
- HPIV= Hemorragia peri-intraventricular
- IC= Intervalo de confiança
- IG= Idade gestacional
- NICHD= Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development
- NRN= Neonatal Research Network
- ODS= Objetivos de Desenvolvimento Sustentável
- ONU= Organização das Nações Unidas
- PaCO₂= Pressão arterial de gás carbônico
- PIM= Pediatric Index of Mortality
- PaO₂= Pressão arterial de oxigênio
- PN= Peso de nascimento
- PRISM= Pediatric Risk of Mortality
- RBPN= Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais
- ROC= Receiver Operating Characteristic
- ROP= Retinopatia da prematuridade
- SNAP= Score for Neonatal Acute Physiology
- SNAPPE= Score for Neonatal Acute Physiology, Perinatal extension

TCLE= Termo de consentimento livre e esclarecido

cTNT= Troponina T no cordão umbilical

UTIN= Unidade de terapia intensiva neonatal

VON= Vermont Oxford Network

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma de inclusão de pacientes	21
Figura 2 - Curvas ROC predição de óbito neonatal	25
Figura 3 - Curvas ROC predição de óbito hospitalar	26
Figura 4 - Curvas ROC predição de retinopatia da prematuridade (ROP)	28
Figura 5 - Curvas ROC predição de displasia broncopulmonar	29
Figura 6 - Curvas ROC predição de hemorragia peri-intraventricular	31

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - CRIB-II	15
Quadro 2 - SNAPPE-II	16

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Comparação entre o grupo estudado e o grupo das perdas	22
Tabela 2 - Comparação demográfica entre o grupo de sobrevivida com mais de 28 dias de vida e o grupo de óbito neonatal	23
Tabela 3 - Curva ROC para peso de nascimento (PN), idade gestacional (IG), CRIB-II, SNAPPE-II e troponina-T do cordão ao nascimento na predição entre o grupo de sobrevivida > 28 dias e grupo de óbito neonatal	24
Tabela 4 - Curva ROC para peso de nascimento (PN), idade gestacional (IG), CRIB-II, SNAPPE-II e troponina-T do cordão ao nascimento na predição de óbito hospitalar ..	25

RESUMO

Deus, FM. *Preditores de Morbimortalidade em Recém-nascidos prematuros de muito baixo peso* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2022.

Introdução: A prematuridade é um problema global. Os escores de risco servem como instrumento de comparação de mortalidade entre os serviços e de avaliação sobre o impacto das novas terapêuticas. Alguns estudos avaliam possíveis marcadores biológicos como preditores de morbimortalidade. **Objetivos:** Determinar e comparar as performances da dosagem de troponina T no sangue de cordão umbilical, Clinical Risk Index for Babies (CRIB-II), Score for Neonatal Acute Physiology, Perinatal extension - version II (SNAPPE-II), peso de nascimento, e idade gestacional como preditores de mortalidade e morbidade em recém-nascidos prematuros com peso de nascimento menor que 1500 gramas. **Métodos:** Estudo de coorte prospectivo numa Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal de um Hospital Público Quaternário, entre 2015 e 2017. **Crítérios de inclusão:** todos os nascidos vivos, com peso de nascimento (PN) entre 400 e 1499 gramas e idade gestacional (IG) entre 24 e 33 semanas e 6 dias. Recém-nascidos que evoluíram para óbito em sala de parto, aqueles com malformações graves e/ou cromossomopatias e com hidropisia grave (nos quais a viabilidade foi considerada baixa) foram excluídos. Os desfechos primários avaliados foram: mortalidades neonatal e hospitalar. Os desfechos secundários foram: hemorragia peri-intraventricular (HPIV), displasia broncopulmonar (DBP) e retinopatia da prematuridade (ROP). A análise estatística foi realizada pela análise e comparação das curvas Receiver Operating Characteristic (ROC). Foram utilizados os teste de T-Student, Mann-Whitney e Qui-Quadrado ou Teste Exato de Fisher, na comparação entre os grupos. **Resultados:** No período, nasceram 269 RN com os critérios de inclusão, destes foram excluídos 46 recém-nascidos. Houve uma perda de 74 pacientes, sendo estudados 149 RN. Não houve diferenças nos dados demográficos entre o grupo estudado e o grupo das perdas.. Na predição de óbito neonatal, as áreas sob a curva (A_{roc}) (intervalo de confiança) foram: PN de 0,813 (0,741-0,872), IG de 0,785 (0,710-0,848), CRIB-II de

0,785 (0,708-0,850), SNAPPE-II de 0,727 (0,648-0,797) e troponina T de 0,722 (0,643-0,792). Na predição de óbito hospitalar, as A_{roc} foram: PN de 0,809 (0,736-0,868), CRIB-II de 0,786 (0,709-0,851), IG de 0,769 (0,693-0,834), troponina T de 0,743 (0,665-0,811) e SNAPPE-II de 0,729 (0,650-0,799). Com relação à ROP, as A_{roc} acima de 0,7 foram: SNAPPE-II de 0,776 (0,686-0,851) e PN de 0,735 (0,642-0,815). Na predição de DBP, as áreas acima de 0,7 foram: PN de 0,791 (0,704-0,862); SNAPPE-II de 0,751 (0,661-0,828); CRIB-II de 0,746 (0,650-0,826); IG de 0,742 (0,650-0,820). Para HPIV graves, as A_{roc} acima de 0,7 foram: SNAPPE-II de 0,718 (0,637-0,790) e IG de 0,712 (0,631-0,785). **Conclusões:** A troponina T teve performance satisfatória como variável independente na predição de mortalidade neonatal e hospitalar em recém-nascidos pré-termos de muito baixo peso, comparável aos escores mais utilizados nas unidades intensivas neonatais, no entanto, não obteve área abaixo da curva ROC acima de 0,7 na predição das morbidades estudadas.

Descritores: pré-termo, morbimortalidade neonatal, mortalidade hospitalar, SNAPPE-II, CRIB-II, troponina T.

ABSTRACT

Deus, FM. *Predictors of Morbidity and Mortality in Very Low Birthweight Preterm Infants*. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2022.

Background: Prematurity is a global problem. Risk scores are instruments for comparing mortality between services and evaluating therapeutic advances. Some biological markers are studied as predictors of morbidity and mortality. **Objectives:** To determine and compare the performances of troponin T in umbilical cord blood, Clinical Risk Index for Babies (CRIB-II), Score for Neonatal Acute Physiology, Perinatal extension - version II (SNAPPE-II), birthweight, and gestational age as predictors of mortality and morbidities in preterm newborns with birthweight less than 1500 grams. **Methods:** Prospective cohort study was performed in a NICU of a Public Quaternary Hospital between 2015 and 2017. **Inclusion:** All live newborns with birthweight (BW) between 400 and 1499 grams and gestational age (GA) between 24 and 33 weeks and 6 days. Patients who died in the delivery room with severe malformations and/or chromosome diseases and severe hydrops (cases not considered viable) were excluded. **Primary outcomes evaluated:** neonatal and in-hospital mortality. **Secondary outcomes:** peri-intraventricular haemorrhage (PIVH), bronchopulmonary dysplasia (BPD), and retinopathy of prematurity (ROP). **Statistical analysis:** analysis and comparison of the Receiver Operating Characteristic (ROC) curves. Student's t test, the Mann-Whitney test, and the chi-square test or Fisher's exact test was used to compare the groups. **Results:** A total of 269 patients were born. Among them, 46 were excluded. There was a loss of 74 patients, and 149 newborns were studied. There were no significant differences in demographic data between the studied group and loss group. For neonatal death prediction, the AUCs were: BW 0.813 (0.741,0.872), GA 0.785 (0.710,0.848), CRIB-II 0.785 (0.708,0.850), SNAPPE-II 0.727 (0.648,0.797,) and troponin T 0.722 (0.643,0.792). In-hospital death prediction: BW 0.809 (0.736,0.868), CRIB-II 0.786 (0.709,0.851), GA 0.769 (0.693,0.834), troponin T 0.743 (0.665,0.811), and SNAPPE-II 0.729 (0.650,0.799). Regarding ROP, the AUCs above 0.7 were 0.776 (0.686-0.851) for SNAPPE-II and 0.735 (0.642-0.815) for BW. In BPD prediction, the

AUCs above 0.7 were: BW 0.791 (0.704-0.862), SNAPPE-II 0.751 (0.661-0.828), CRIB-II 0.746 (0.650-0.826), and GA 0.742 (0.650-0.820). For severe HPIV, the areas above 0.7 were: SNAPPE-II 0.718 (0.637-0.790) and GA 0.712 (CI 0.631-0.785).

Conclusions: *Troponin-T performed satisfactorily as an independent variable in the prediction of neonatal and in-hospital mortality in very low birthweight preterm infants, however, it did not obtain area below the ROC curve above 0.7 in the prediction of the studied morbidities.*

Descriptors: *preterm infant, very low birthweight, indicators of morbidity and mortality, SNAPPE-II, CRIB-II, troponin T.*

1 INTRODUÇÃO

A prematuridade é um problema global e uma importante causa de morbidade e perda de capital humano. Ocorre mais frequentemente em países em desenvolvimento devido à falta de programas de educação sexual e planejamento familiar, à inadequada nutrição materna pré-gestacional e durante a gestação, a falta de acesso a um seguimento pré-natal de qualidade e a ausência de estruturação de serviços terciários para os cuidados aos recém-nascidos doentes e prematuros.

Em 2012, na Conferência da Organização das Nações Unidas (ONU), realizada no Rio de Janeiro - Brasil, foram propostos 17 Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS), a serem alcançados até o ano de 2030. O terceiro ODS se refere à Saúde e Bem-estar, e dentro dele uma das propostas é a diminuição da mortalidade de crianças menores de 5 anos para pelo menos 25 por 1000 nascidos vivos e da mortalidade neonatal para pelo menos 12 por 1000 nascidos vivos.¹ O Brasil já apresentava dados dentro da meta, mas de 2012 até 2019, ainda conseguiu reduzir a mortalidade neonatal em 5,8% e a mortalidade de crianças menores de 5 anos em 6%.²

Em dados globais de 2015, a mortalidade neonatal correspondia a 45,1% das mortes em menores de 5 anos, e as complicações relacionadas à prematuridade, a 15,9%.³

Em dados norte-americanos com 9575 recém-nascidos (RN) participantes da *Neonatal Research Network* (NRN), rede da *Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development* (NICHD), entre 2003 e 2007, a mortalidade de

recém-nascidos prematuros com idade gestacional (IG) entre 22 e 28 semanas e com peso de nascimento (PN) entre 401 e 1500 gramas foi de 28%.⁴ No Brasil, no mesmo período, com uma população com IG entre 22 e 28 semanas e com PN entre 500 e 1499 gramas, a mortalidade foi de 69%.²

Os escores de risco são amplamente utilizados nas unidades de cuidados intensivos e servem como instrumento de comparação de mortalidade no próprio serviço no decorrer do tempo, entre os vários serviços e de avaliação sobre os fatores de risco e o impacto das novas terapêuticas e avanços da medicina.

Inicialmente para avaliar o risco de mortalidade neonatal eram utilizados dados como peso de nascimento e idade gestacional. Mas foi com o aparecimento dos escores de risco fisiológicos nas unidades intensivistas em adultos, como o *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, version II* (APACHE-II)⁵ e posteriormente nas unidades pediátricas, como o *Pediatric Index of Mortality* (PIM) e o *Pediatric Risk of Mortality* (PRISM)^{6,7}, no final da década de 80, que foram formulados os primeiros escores para a faixa neonatal na década de 90.

Em 1993, *Richardson et al.* formularam um escore mais objetivo, baseado em dados fisiológicos, denominado *Score for Neonatal Acute Physiology* (SNAP). Este escore apresenta 26 itens de dados fisiológicos coletados nas primeiras 24 horas após a admissão na unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN). Dentre os parâmetros avaliados estão: dosagens de eletrólitos (mínimo e máximo) como cálcio, sódio e potássio; dados gasométricos como pH, bicarbonato de sódio, pressão arterial de gás

carbônico (PaCO_2) e pressão arterial de oxigênio (PaO_2); relação entre PaO_2 e fração inspirada de oxigênio (FiO_2); índice de oxigenação; dados de hemograma como hematócrito (mínimo e máximo), leucócitos, taxa de células imaturas, neutrófilos e plaquetas; função renal; débito urinário; frequência cardíaca (mínima e máxima); frequência respiratória; pressão arterial média (mínima e máxima); bilirrubinas direta e indireta; glicemia (mínima e máxima); apneias e crises convulsivas. No entanto, não leva em consideração idade gestacional ou peso de nascimento.⁸

Com o SNAP foi possível determinar o risco de mortalidade na população neonatal estudada, semelhante a outros escores estabelecidos na pediatria e na neonatologia, como o *Clinical Risk Index for Babies* (CRIB).

O CRIB, também formulado em 1993, apresenta os seguintes parâmetros: peso de nascimento, idade gestacional, presença de malformações fetais congênitas, “base excess”, FiO_2 mínima e máxima nas primeiras doze horas da admissão.⁹ É um escore que inclui malformações congênitas como parâmetro, mas ao mesmo tempo leva em consideração FiO_2 , variável dependente da prática clínica entre as unidades.

Ao longo do tempo estes escores sofreram alterações e revalidações em diversas instituições.^{10,11} O CRIB foi modificado para o CRIB-II¹², que avalia a 1ª hora de vida, com uma tabela que correlaciona idade gestacional e peso, para gênero masculino e feminino, considerando a restrição de crescimento. Mantendo o “base excess” e incluindo a temperatura na chegada à unidade neonatal (um fator independente de predição de mortalidade).

O SNAP foi expandido, inicialmente, sendo introduzidos três itens (fatores independentes de mortalidade): o peso de nascimento, o APGAR de 5º minuto e a classificação de peso quanto à idade gestacional – pequeno para idade gestacional, chamado de *Score for Neonatal Acute Physiology, Perinatal extension* (SNAPPE). Posteriormente, para facilitar a coleta de dados e maior aplicabilidade, os itens foram reduzidos em nove (pressão arterial mínima, temperatura mínima, relação paO_2/FiO_2 , pH sérico mínimo, débito urinário, presença de convulsões) mantendo a expansão acima (peso de nascimento, o APGAR de 5º minuto e a classificação de peso quanto à idade gestacional – pequeno para idade gestacional), sendo este novo escore chamado de *Score for Neonatal Acute Physiology, perinatal extension, version II* (SNAPPE-II).¹³

Atualmente o escore mais utilizado em unidade intensiva neonatal é o SNAPPE-II, sendo utilizado em redes neonatais tais como a Vermont Oxford Network (VON)¹¹ e a Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais (RBPN).

Além dos escores já bem aplicados na prática clínica¹⁴⁻¹⁷, temos alguns estudos sobre possíveis marcadores biológicos que também podem ser preditores de morbimortalidade, como “*base excess*”¹², Peptídeo natriurético tipo-B (BNP)¹⁹⁻²⁰, albumina²¹ e a troponina T.^{20,22}

As troponinas formam um complexo de proteínas, localizado no filamento de actina, que participa da contração de todos os músculos estriados e consiste em três subunidades chamadas T, I e C.²³ A troponina C se liga aos íons de cálcio, a T tem grande afinidade pela tropomiosina, e a I cobre o sítio ativo da actina, onde a actina e a miosina interagem.

A troponina C é igual em músculos estriados esqueléticos e cardíacos, mas as troponinas T e I apresentam genes decodificadores diferentes entre as musculaturas, possibilitando a dosagem específica do músculo cardíaco.

Os métodos de dosagem atuais das troponinas T e I são utilizados na prática clínica para identificação de lesão miocárdica em adultos.²³

Em recém-nascidos, a troponina T tem sido estudada na avaliação da lesão miocárdica, especialmente nos prematuros, relacionada ao canal arterial descompensado²⁰, e no RN de termo relacionada ao evento hipóxico-isquêmico.²⁴ Também tem sido utilizada em outras faixas etárias (como em crianças e em adultos), fora do contexto de lesão miocárdica, como preditor de mortalidade em infecções e traumas.²⁵⁻²⁷

Estudos^{28,29} demonstraram que a troponina T não ultrapassa a barreira placentária. Portanto, a troponina T dosada em cordão umbilical representa os níveis fetais e já foi relacionada como preditor precoce do sofrimento crônico na vida intra-uterina em RN filhos de mãe com doença hipertensiva da gestação.³⁰

1.1 Justificativa

É importante utilizar escores de risco em UTIN como preditores de morbimortalidade, sendo os mais utilizados, o CRIB e o SNAPPE-II.

Porém, visando escores com melhores valores de especificidade e sensibilidade, deve-se buscar outros métodos incorporando avaliação de novos marcadores, como a dosagem de um marcador bioquímico.

A dosagem de troponina T foi escolhida por ser um importante marcador de lesão miocárdica.

1.2 Hipótese

A hipótese do presente estudo é que a *performance* da troponina T do cordão umbilical seja comparável aos escores utilizados nas unidades neonatais, quando comparados pela curva Receiver Operating Characteristic (ROC), na predição de mortalidade.

2 OBJETIVOS

Objetivos Primários

- Determinar as *performances* da dosagem de troponina T no sangue de cordão umbilical, CRIB-II, SNAPPE-II, peso de nascimento (PN) e idade gestacional (IG) como preditores de mortalidade.
- Comparar a capacidade de discriminação para prever a mortalidade entre essas variáveis.

Objetivos Secundários

- Determinar as *performances* da dosagem de troponina T no sangue de cordão umbilical, CRIB-II, SNAPPE-II, peso de nascimento e idade gestacional como preditores de morbidade.
- Comparar a capacidade de discriminação para prever a morbidade entre essas variáveis.

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo e população-alvo

Foi realizado um estudo coorte prospectivo no Centro de Tratamento Intensivo Neonatal 1 do Instituto da Criança e do Adolescente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) no período entre Janeiro de 2015 e Setembro de 2017.

Critérios de inclusão

Todos os recém-nascidos vivos com peso de nascimento entre 400 e 1499 gramas e idade gestacional entre 24 e 33 semanas e 6 dias internados na UTIN.

Critérios de exclusão

- Recém-nascidos que evoluíram para óbito em sala de parto;
- Recém-nascidos com malformações graves e/ou cromossomopatias;
- Recém-nascidos com hidropisia grave (nos quais a viabilidade foi considerada baixa).

3.2 Aspectos éticos

Os pais ou responsáveis foram convidados a participar do estudo, após explicação sobre os objetivos do estudo, coleta de dados, direito à confidencialidade e à saída do estudo sem ônus. Após esclarecimento de dúvidas e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), os recém-nascidos cujos responsáveis concordaram em participar do trabalho, foram incluídos no estudo. O pesquisador se comprometeu em divulgar os resultados.

O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (Capes), com protocolo nº 11050.

Após à admissão na UTIN, os recém-nascidos foram acompanhados por uma equipe treinada, conforme os protocolos do serviço. A observação dos pacientes foi realizada até a alta ou constatação do óbito hospitalar.

3.3 Coleta de dados e definições

Este trabalho avaliou os seguintes dados de prontuário: peso de nascimento, idade gestacional, classificação quanto ao peso e idade gestacional (curva de Fenton)³¹, sexo, escore de Apgar de 1° e 5° minuto de vida, via de parto, uso de corticoide antenatal, gemelaridade e a dosagem de troponina T no cordão umbilical (cTnT) ao nascimento.

A idade gestacional definitiva foi determinada pela data da última menstruação (DUM), quando confirmada pela ultrassonografia obstétrica (se realizada antes da 12ª semana), ou pelo método New Ballard³², se a DUM diferiu em mais de 2 semanas em relação à ultrassonografia.

A dosagem da cTnT (dada em ng/mL) foi realizada com a coleta de 3 mL de sangue venoso do cordão umbilical em tubo BD vacutainer SSt II Advance® com análise pelo método de eletroquimioluminescência, pela Divisão do Laboratório Central do Hospital da Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). A coleta foi realizada imediatamente após o clampeamento do cordão, junto com exames de rotina.

Os dados e os cálculos do CRIB-II (parâmetros da 1ª hora de vida) e SNAPPE-II (parâmetros até 12 horas de vida) foram realizados pela própria pesquisadora (quadros 1 e 2), em site de referência.³³

Quadro 2 - SNAPPE-II

Pressão arterial média (mmHg) > ou = 30 (0) 20 – 29 (9) < 20 (19)	Peso de nascimento (gramas) > ou = 1000 (0) 750 -999 (10) < 750 (17)
Temperatura mínima (°C) > 35,6 (0) 35 – 35,6 (8) < 35 (105)	Boletim de APGAR de 5º minuto > ou = 7 (0) < 7 (18)
PaO₂/FiO₂ (mmHg/%) >2,49 (0) 1 – 2,49 (5) 0,3 – 0,99 (16) < 0,3 (28)	Classificação de peso para IG (Pequeno para idade gestacional – PIG) > p3 (0) < p3 (12)
pH sérico mínimo > ou = 7,20 (0) 7,10 – 7,19 (7) < 7,10 (16)	
Débito urinário (ml/kg/h) > ou = 1,0 (0) 0,1 – 0,9 (5) < 0,1 (18)	
Convulsões não (0) sim (19)	

Os desfechos primários avaliados foram: mortalidade intra-hospitalar, definida por óbito antes da alta hospitalar em primeira internação; e mortalidade neonatal, definida por óbito antes de 28 dias de vida.

Os desfechos secundários avaliados foram: hemorragia peri-intraventricular (HPIV) graus III e IV, diagnosticada por ultrassonografia (conforme classificação de

Papile)³⁴ realizada durante a internação ou por anátomo-patológico em caso de óbito antes da realização da ultrassonografia; displasia broncopulmonar (DBP) moderada ou grave, definida como dependência de oxigênio com 36 semanas de idade gestacional corrigida;³⁵ e retinopatia da prematuridade (ROP) com grau 2 ou mais, de acordo com a Classificação Internacional.³⁶

3.4 Análise estatística

O “n” da amostra deste trabalho foi calculado, de acordo com a avaliação da curva ROC, para erro alfa de 5% e beta de 20%, supondo que a troponina T tivesse uma área abaixo da curva ROC mínima de 0,70 e que a taxa de óbito neonatal na população fosse de 18%.

O número necessário total calculado foi de 127 RN (20 óbitos, 107 sobreviventes).

As variáveis contínuas de distribuição normal foram apresentadas como média e desvio-padrão (DP), variáveis contínuas não-paramétricas na forma de mediana, mínimo e máximo e as variáveis categóricas descritas com uso de frequências absolutas (n) e relativas (%).

Foram utilizados os testes T-Student para os dados paramétricos, Mann-Whitney para não-paramétricos, Qui-quadrado ou Teste Exato de Fisher para os dados categóricos, na comparação entre os grupos.

Para a análise das variáveis estudadas como preditores foram utilizados os critérios de corte (CC), sensibilidade, especificidade, curva ROC – área abaixo da curva (A_{ROC}), com intervalo de confiança (IC), para cada uma delas, a seguir: dosagem de troponina T no sangue de cordão umbilical, CRIB-II, SNAPPE-II, peso de nascimento e idade gestacional, tanto para os desfechos primários (mortalidade neonatal e intra-hospitalar) como para os secundários (HPIV, DBP e ROP).

A habilidade das variáveis de corretamente predizer óbito ou morbidade foi calculada pela curva ROC e sua Aroc. E estas áreas e curvas foram comparadas entre si. A Aroc com valor menor ou igual a 0,5 indica sem habilidade de discriminação, de 0,5 a 0,6 fraca habilidade de discriminação, 0,7 a 0,8 aceitável habilidade de discriminação e acima de 0,8 é considerado bom poder discriminativo.

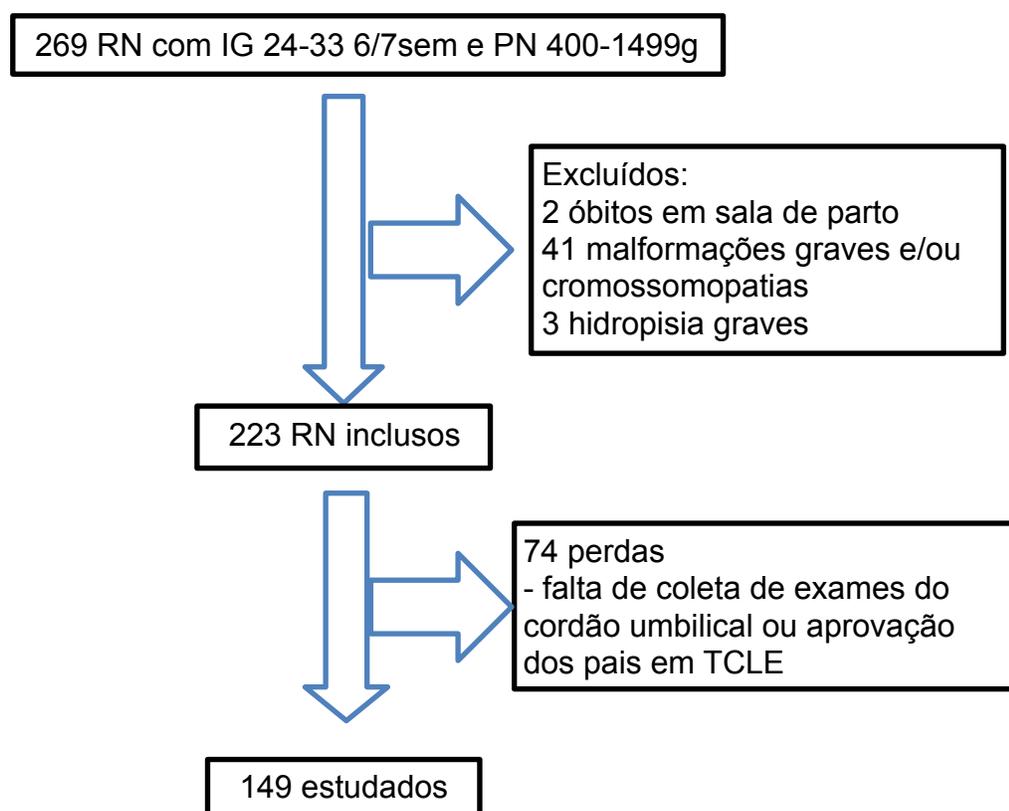
Os cálculos foram realizados utilizando o software IBM SPSS Statistics versão 28.0 e MedCalc versão 19.6, considerando-se $p < 0,05$.

4 RESULTADOS

Nasceram 269 RN prematuros com IG entre 24 e 33 6/7 semanas e com peso de nascimento entre 400 e 1499 gramas, no período entre janeiro de 2015 e setembro de 2017. Foram excluídos: 2 RN que evoluíram para óbito em sala de parto, 41 RN com malformações graves e/ou cromossomopatias e 3 com hidropisia (nos quais não havia viabilidade).

Durante o estudo houve uma perda de 74 RN (27,5%) por falta de coleta de exames do cordão, seja, gasometria e/ou troponina T ou aprovação dos pais em TCLE (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma de inclusão de pacientes



Foram estudados 149 RN. Na tabela 1, há uma comparação dos dados demográficos entre o grupo estudado e o excluído por perda de coleta de exames. Não houve diferenças significativas estatisticamente entre os grupos.

Tabela 1 – Comparação dos dados demográficos entre o grupo estudado e o grupo das perdas

Variáveis	Grupo estudado (n 149)	Grupo perdas (n 74)	p
Peso de nascimento média (\pm DP) (g)	990,87 \pm 294,5	1033,30 \pm 304,37	0,37 ^a
IG ao nascer média (\pm DP) (semanas)	29 4/7 \pm 2 dias	29 3/7 \pm 5 dias	0,24 ^a
Gênero masculino – n (%)	87 (58,4%)	35 (47,3%)	0,09 ^c
PIG (Fenton) – n (%)	53 (35,6%)	20 (27,0%)	0,26 ^c
Parto cesárea – n (%)	134 (89,9%)	61 (82,4%)	0,29 ^c
Gemelaridade – n (%)	40 (26,8%)	27 (36,5%)	0,13 ^c
CE antenatal – n (%)	92 (61,7%)	43 (58,1%)	0,77 ^c
APGAR 1º min mediana (mín-máx)	5 (0-10)	6 (0-9)	0,45 ^b
APGAR 5º min mediana (mín-máx)	8 (0-10)	8 (1-10)	0,87 ^b
CRIB-II ^{&} mediana (mín-máx)	9 (0-17)	8 (0-17)	0,62 ^b
SNAPPE-II mediana (mín-máx)	27 (0-102)	21 (0-86)	0,09 ^b

[&] CRIB-II foi aplicado em 209 dos 223 (140 do grupo estudado e 69 do grupo perdas). Considerada significância com $p < 0,05$.

^abaseado no teste T-student. ^bbaseado no teste de Mann-Whitney. ^cbaseado no teste de qui-quadrado ou Teste Exato de Fisher.

IGc: idade gestacional corrigida, PIG: pequeno para idade gestacional, CE: corticosteroide, ROP: retinopatia da prematuridade, DBP: displasia broncopulmonar, HPIV: hemorragia peri-intraventricular

Dos 149 recém-nascidos estudados, foram 35 óbitos neonatais (23,5%) e mais 5 óbitos após o período neonatal, totalizando 40 óbitos intra-hospitalares (26,8%).

Na tabela 2 são apresentados os dados demográficos da população, do grupo de óbito e sobreviventes.

Tabela 2 – Comparação demográfica entre o grupo de sobrevivida com mais de 27 dias de vida e o grupo de óbito neonatal

Variáveis	Grupo sobrevivida > 27 dias (n 114)	Grupo óbito neonatal (n 35)	p
PN - média (±DP) (g)	1066,13 ± 274,88	745,74 ± 219,44	<0,001^a
IG - média (±DP) (sem)	29 2/7 ± 3 dias	26 3/7 ± 4 dias	<0,001^a
Gênero masculino – n (%)	64 (56,1%)	24 (68,7%)	0,19 ^c
PIG (Fenton) – n (%)	35 (30,7%)	18 (51,4%)	0,07 ^c
Parto cesárea – n (%)	103 (90,3%)	31 (88,6%)	0,06 ^c
Gemelaridade – n (%)	30 (26,3%)	10 (28,6%)	0,79 ^c
CE antenatal – n (%)	66 (57,9%)	26 (74,3%)	0,21 ^c
APGAR 1º min mediana (mín-máx)	6 (0-10)	4 (0-10)	0,004^b
APGAR 5º min mediana (mín-máx)	8 (0-10)	7 (0-10)	0,01^b
CRIB-II[#] mediana (mín-máx)	8 (0-15)	13 (6-17)	<0,001^b
SNAPPE-II mediana (mín-máx)	22 (0-102)	39 (10-95)	<0,001^b
Troponina T - média (±DP) (ng/mL)	0,168 ± 0,326	0,237 ± 0,148	0,04^a

[#] CRIB-II foi aplicado em 140 dos 149, não sendo aplicável em 9 do grupo sobrevivida. Considerada significância com p < 0,05. PN – peso de nascimento, IG – idade gestacional, PIG – pequeno para idade gestacional, CE – corticosteroide

^abaseado no teste T-student. ^bbaseado no teste de Mann-Whitney. ^cbaseado no teste de qui-quadrado ou Fisher exato.

Houve diferenças estatísticas para o peso de nascimento, idade gestacional, APGAR de 1º min e 5º min, escores de CRIB-II, SNAPPE-II e troponina T.

Nas tabelas a seguir estão os dados de critérios de corte (CC), sensibilidade, especificidade, e curva ROC – área abaixo da curva (Aroc) para cada uma das variáveis estudadas no óbito neonatal (tabela 3) e no intra-hospitalar (tabela 4).

Tabela 3 – Curva ROC - predição de óbito neonatal

Variáveis	Aroc (95% IC)	CC	Sensibilidade %	Especificidade %
PN (g)	0,813 (0,741-0,872)	900	80	76,3
IG (semanas)	0,785 (0,710-0,848)	27 4/7	93,1	53,3
CRIB-II	0,785 (0,708-0,850)	9	85,7	63,8
SNAPPE-II	0,727 (0,648-0,797)	29	72,3	61,4
Troponina T (ng/mL)	0,722 (0,643-0,792)	0,118	85,7	53,5

CRIB-II foi aplicado em 129 dos 136. Aroc= área sob a curva ROC. CC= critério de corte

As variáveis com maior área sob a curva ROC foi o peso de nascimento, seguido do CRIB-II e IG (vide figura 2) para predição do óbito neonatal. Todas as variáveis tiveram áreas superiores a 0,7.

Na comparação entre as curvas não houve diferença estatística significativa ($p > 0,05$).

Figura 2 – Curvas ROC - predição de óbito neonatal

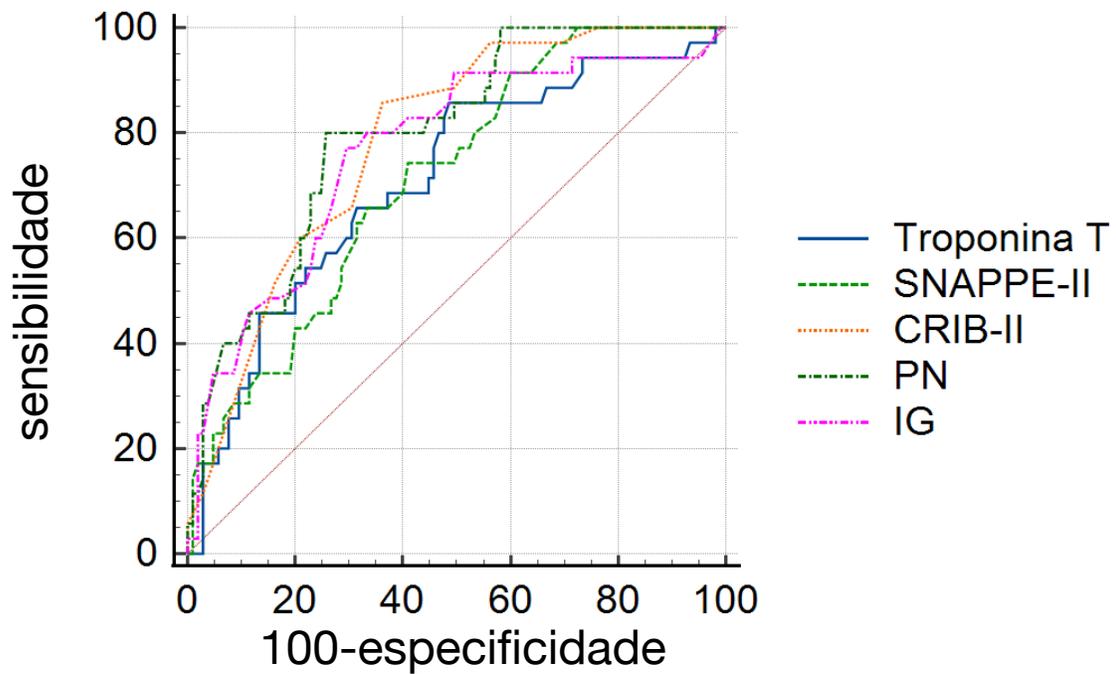
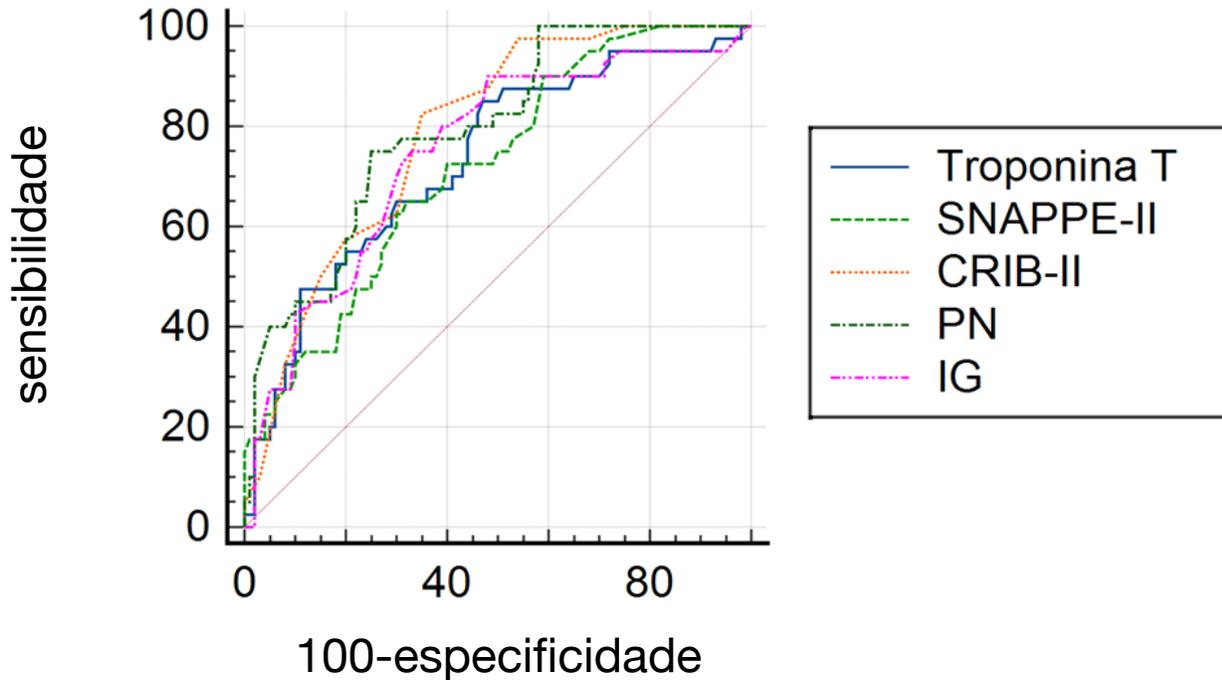


Tabela 4 – Curva ROC - predição de óbito intra-hospitalar

Variáveis	Aroc (95% IC)	CC	Sensibilidade %	Especificidade %
PN (g)	0,809 (0,736-0,868)	900	75	77,1
CRIB-II	0,786 (0,709-0,851)	9	82,5	65
IG (semanas)	0,769 (0,693-0,834)	29 2/7	90	56
Troponina T (ng/mL)	0,743 (0,665-0,811)	0,118	85	55
SNAPPE-II	0,729 (0,650-0,799)	29	72,5	62,4

CRIB-II foi aplicado em 140 dos 149. Aroc= área sob a curva ROC. CC= critério de corte

Figura 3 – Curvas ROC - predição de óbito intra-hospitalar

Na comparação entre as curvas não houve diferença estatística significativa ($p > 0,05$).

Para a predição dos desfechos secundários (morbidades): ROP, BDP e HIC, foi realizada também a análise da curva ROC para as variáveis estudadas.

Na retinopatia da prematuridade, foram apenas 10 casos classificados com ROP 2 ou mais (9,17%), de 109 fundoscopias realizadas. Com as seguintes áreas sob a curva (intervalo de confiança):

- SNAPPE-II: Aroc 0,776 (IC 0,686-0,851), CC 23, sensibilidade 90% e especificidade 54,5%;

-

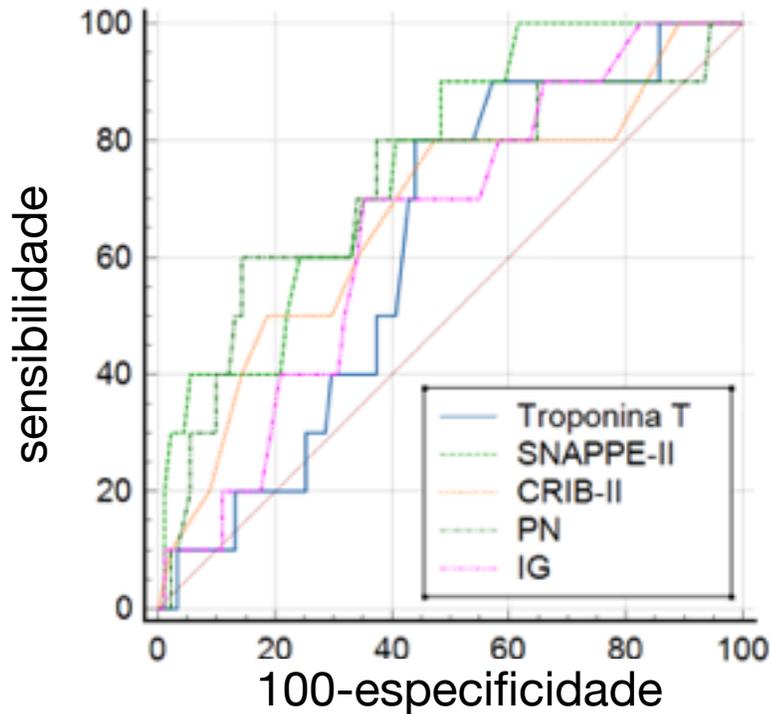
- PN: Aroc 0,735 (IC 0,642-0,815), CC 730 gramas, sensibilidade 60% e especificidade 86,9%;

- IG: Aroc 0,678 (IC 0,582-0,765), CC 28 2/7 semanas, sensibilidade 70% e especificidade 67,7%;

- CRIB-II (realizado em 101 RN dos 109): Aroc 0,674 (IC 0,573-0,764), CC 8, sensibilidade 80% e especificidade 52,75%;

- Troponina-T: Aroc 0,638 (IC 0,541-0,728), CC 0,124 ng/mL, sensibilidade 80% e especificidade 57,6%.

Na comparação entre as curvas não houve diferença estatística significativa ($p > 0,05$).

Figura 4 – Curvas ROC - predição de retinopatia da prematuridade (ROP)

Na displasia broncopulmonar, foram 49 casos de 112 RN elegíveis. E obtivemos as seguintes áreas sob a curva (Aroc):

- PN: Aroc 0,791 (IC 0,704-0,862), CC 970 gramas, sensibilidade 67,3% e especificidade 84,1%;

- SNAPPE-II: Aroc 0,751 (IC 0,661-0,828), CC 22, sensibilidade 75,5% e especificidade 71,4%.

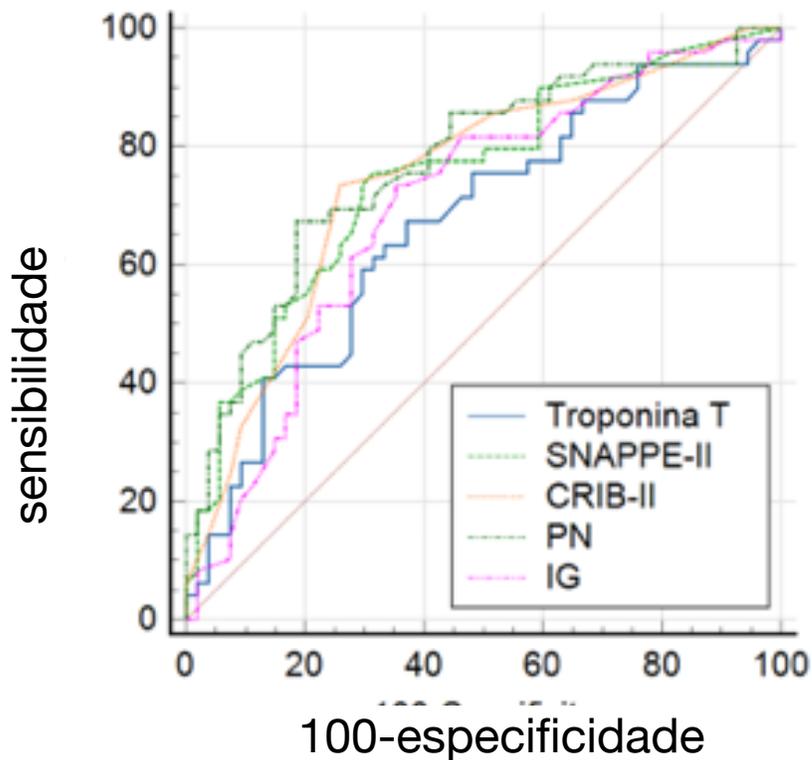
- CRIB-II (realizado em 103 RN dos 112): Aroc 0,746 (IC 0,650-0,826), CC 8, sensibilidade 73,5% e especificidade 74,1%;

- IG: Aroc 0,742 (IC 0,650-0,820), CC 29 4/7 semanas, sensibilidade 73,5% e especificidade 69,8%;

- Troponina-T: Aroc 0,686 (IC 0,592-0,770), CC 0,110 ng/mL, sensibilidade 67,3% e especificidade 65,1%.

Na comparação entre as curvas não houve diferença estatística significativa ($p > 0,05$).

Figura 5 – Curvas ROC - predição de displasia broncopulmonar



Para HPIV graves, classificadas como graus 3 ou 4 de Papile, tivemos 15 casos de 144 RN com ultrassonografia de cérebro ou anátomo-patológico realizados.

Com os seguintes parâmetros:

- SNAPPE-II: Aroc 0,718 (IC 0,637-0,790), CC 38, sensibilidade 66,7% e especificidade 73,6%;

- IG: Aroc 0,712 (IC 0,631-0,785), CC 29 1/7 semanas, sensibilidade 85,7% e especificidade 51,2%.

- CRIB-II (realizado em 135 RN dos 144): Aroc 0,674 (IC 0,588-0,752), CC 11, sensibilidade 53,3% e especificidade 74,2%;

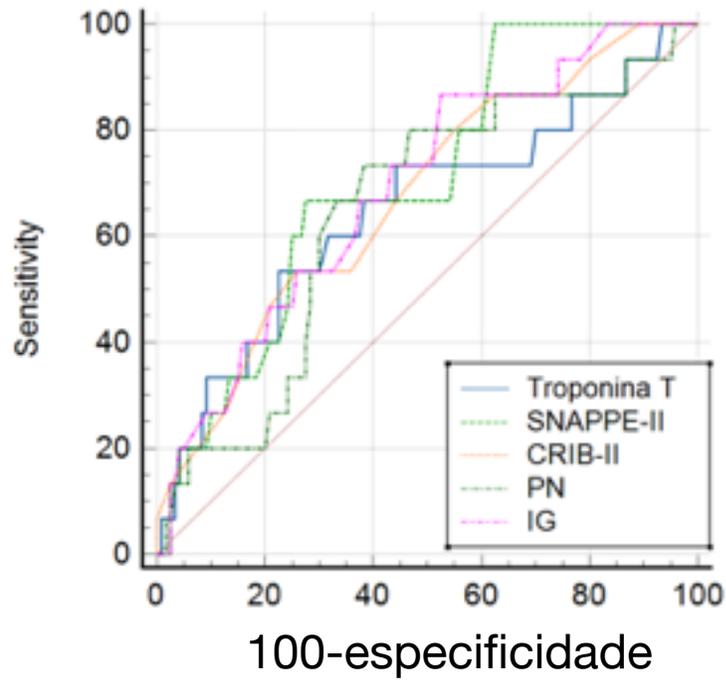
- PN: Aroc 0,666 (IC 0,583-0,743), CC 920 gramas, sensibilidade 73,3% e especificidade 64,3%;

- Troponina-T: Aroc 0,661 (IC 0,577-0,738), CC 0,199 ng/mL, sensibilidade 53,3% e especificidade 78,3%.

Na comparação entre as curvas não houve diferença estatística significativa ($p > 0,05$).

O único parâmetro com área sob a curva (Aroc) acima de 0,7 nas três morbidades avaliadas foi o escore SNAPPE-II.

Figura 6 – Curvas ROC - predição de hemorragia peri-intraventricular



5 DISCUSSÃO

O objetivo deste trabalho foi comparar a performance da troponina T do cordão umbilical com os escores de risco bastante estudados e utilizados na prática clínica, SNAPPE-II e CRIB-II, e também com o peso de nascimento e idade gestacional, parâmetros historicamente utilizados na predição de mortalidade.

A troponina T, em nosso trabalho, teve performance comparável às demais variáveis, sem diferença estatisticamente significativa. Sendo obtida área sob a curva ROC (Aroc) acima de 0,7, tanto na predição de mortalidade neonatal quanto na hospitalar, indicando poder discriminatório.

O estudo de biomarcadores na predição de mortalidade ocorre desde a avaliação de parâmetros em escores de predição de mortalidade, um exemplo é o “base excess” no CRIB-II.¹²

Há ainda outros trabalhos explorando novos biomarcadores, isoladamente na predição de morbimortalidade e também em comparação com escores de risco mais utilizados.

Park JH et al²⁰ compararam a performance da albumina com PN, IG e CRIB-II em 564 RN com peso de nascimento menor que 1000 gramas (extremo baixo peso). No trabalho, a área sob a curva ROC da albumina (Aroc 0,771) foi superior a do CRIB-II (Aroc 0,708) na predição de óbitos que ocorreram após sete dias de vida.

Em outro trabalho, de Cuna A et al¹⁹, o peptídeo natriurético tipo-B (BNP) foi avaliado em 37 recém-nascidos de extremo baixo peso com hipertensão pulmonar secundária a broncodisplasia na predição de mortalidade, com pico maior entre os

óbitos quando comparado com os sobreviventes, estatisticamente significativo (p 0,004) e com sensibilidade de 90% e especificidade de 65%, pela curva ROC.

Estudos com a troponina T no período neonatal foram realizados para avaliar disfunção miocárdica tanto no termo quanto no prematuro. Um destes trabalhos²⁰, avalia recém-nascidos de muito baixo peso, comparando as dosagens de troponina T e de BNP nos dias pós-natais 1, 2, 3 e 7, comparando também com o escore SNAPPE-II. A troponina T foi o parâmetro isolado com maior correspondência à disfunção miocárdica nessa população.

Em recém-nascidos acometidos por evento hipóxico-isquêmico, a troponina T é um importante marcador de disfunção cardíaca²⁰, mas também tem sido estudada como preditora das alterações neurológicas e mortalidade relacionadas ao quadro hipóxico-isquêmico. Sweetman D et al.³⁸ avaliaram a troponina T em 54 RN com quadro de asfixia perinatal, dos quais 27 foram tratados com hipotermia moderada. As dosagens nos dias 1 e 2 de vida, foram preditoras de crises convulsivas (Aroc 0,7). As dosagens dos 3 dias foram altamente significativas na predição de mortalidade (Aroc 0,99). E a dosagem no 3º dia foi preditora de lesão na área de gânglios da base e de restrição de difusão dos prótons da água, neste território (Aroc 0,7).

Os escores de risco escolhidos em nosso estudo CRIB-II e SNAPPE-II tiveram performances razoáveis na predição de mortalidade intra-hospitalar e neonatal, com o CRIB-II com áreas maiores do que o SNAPPE-II (tabelas 3 e 4), mas sem diferença

estatística quando comparadas. O mesmo achado foi encontrado em outros estudos, em que ambos são comparados.^{37,39}

A performance do SNAPPE-II na predição de mortalidade neonatal e intra-hospitalar foi mais baixa em nosso estudo (Aroc 0,727 e 0,729, respectivamente) quando comparado com outros estudos de literatura, cujas áreas sob a curva são entre 0,78-0,89.³⁹⁻⁴⁰ Uma hipótese é que os critérios de inclusão do nosso trabalho, mais restritos em idade gestacional e peso de nascimento, tenham colaborado para uma pior predição do escore. Asker et al¹⁵, também encontraram uma pior performance do escore SNAPPE-II (Aroc 0,176) na população estudada (734 recém-nascidos entre 24-34 semanas). Estes autores fizeram a hipótese de que baixas taxas de uso de corticoide antenatal nas Unidades de Tratamento Intensivo neonatais da Turquia colaboraram para uma pior performance do escore. Neste trabalho eles compararam as áreas sob a curva no grupo que não recebeu corticoide (76,4%), Aroc 0,70 *versus* o grupo que recebeu corticoide (23,6%) com Aroc 0,83, havendo diferença estatisticamente significativa.

Em relação aos desfechos secundários estudados – displasia broncopulmonar, retinopatia da prematuridade grau 2 ou mais e hemorragia intracraniana grave --, observamos em nossa casuística que o SNAPPE-II foi a única variável consistente (Aroc acima de 0,7) na predição das três morbidades, isoladamente. O SNAPPE-II além de bastante estudado como preditor de mortalidade, também tem sido estudado na predição de morbidades. Assim como em nosso trabalho, Özcan et al⁴¹ avaliaram o escore na predição de displasia broncopulmonar (sensibilidade 92%) e retinopatia da

prematuridade (sensibilidade de 14,5%).

Demonstramos que o CRIB-II teve discriminação razoável (Aroc 0,746) apenas na predição de displasia broncopulmonar achado semelhante ao estudo de Lee et al⁴², no qual a Aroc foi de 0,77. No entanto, estes autores⁴² relataram que o CRIB-II também teve boa performance na predição de hemorragia peri-intraventricular com Aroc 0,81, o que não encontramos em nosso trabalho.

Consideramos que o ponto forte deste estudo é a investigação da troponina T como preditor de mortalidade e morbidade, um biomarcador de fácil realização, de custo acessível e bastante utilizado em outras populações na predição de mortalidade.

Nosso trabalho teve como limitação uma perda de população de 27,5%. No entanto, na tabela comparativa, não houve diferença estatística, entre os dados demográficos. Outra limitação foi a realização da pesquisa em centro único.

6 CONCLUSÕES

A troponina T teve performance satisfatória como variável independente na predição de mortalidade neonatal e hospitalar em recém-nascidos de muito baixo peso, comparável aos escores neonatais mais utilizados nas unidades intensivas neonatais e às variáveis historicamente utilizadas como idade gestacional e peso de Nascimento. No entanto, não obteve área abaixo da curva ROC acima de 0,7 na predição das morbidades estudadas.

6.1 Considerações finais

A troponina se mostrou promissora, como preditora de mortalidade, podendo ser explorada em novas pesquisas, incluindo dosagens com 12 e 24 horas de vida, em estudos multicêntricos, com populações maiores.

7 ANEXOS

ANEXO A

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
DIRETORIA CLÍNICA
COMISSÃO DE ÉTICA PARA ANÁLISE DE PROJETOS DE PESQUISA -
CAPPesq

CADASTRO DE PROTOCOLO DE PESQUISA

Registro (uso reservado à Secretaria da CAPPesq)	
Nº do Protocolo:	Tipo: Humanos
Instituto: ICR	
Registro on-line nº: 11050	Data de Entrada: 03/12/2013

Este projeto envolve:

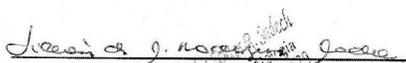
Pacientes HC	Sim
Médicos ou Funcionários HC (como sujeitos de pesquisa)	Não
Documentos HC(Prontuários e Outros)	Sim
Materiais estocados no HC	Não
Peças anatômicas de cadáveres	Não
Haverá necessidade de recrutamento de pacientes na mídia	Não

ANEXO B



MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP

FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

1. Projeto de Pesquisa: Preditores de Morbi-Mortalidade em Recém-Nascidos de Muito Baixo Peso		2. Número de Participantes da Pesquisa: 100	
3. Área Temática:			
4. Área do Conhecimento: Grande Área 4. Ciências da Saúde			
PESQUISADOR RESPONSÁVEL			
5. Nome: Lilian dos Santos Rodrigues Sadeck			
6. CPF: 013.991.008-58	7. Endereço (Rua, n.º): DOUTOR AUGUSTO DE MIRANDA 1092 VILA POMPEIA 083 SÃO PAULO SÃO PAULO 05026001		
8. Nacionalidade: BRASILEIRO	9. Telefone: 36797708	10. Outro Telefone:	11. Email: liliansadeck@uol.com.br
12. Cargo:			
Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Tenho ciência que essa folha será anexada ao projeto devidamente assinada por todos os responsáveis e fará parte integrante da documentação do mesmo.			
Data: <u>27</u> / <u>06</u> / <u>2014</u>		 Assinatura	
INSTITUIÇÃO PROPONENTE			
13. Nome: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP	14. CNPJ: 60.448.040/0001-22	15. Unidade/Órgão:	
16. Telefone:	17. Outro Telefone:		
Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.			
Responsável: <u>ELOÍSA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFÁ</u>		CPF: <u>042.658.928-92</u>	
Cargo/Função: <u>Diretora Clínica do HCFMUSP</u>			
Data: <u>02</u> / <u>07</u> / <u>14</u>		 Assinatura PROFESSORA ELOÍSA BONFÁ Diretora Clínica do HCFMUSP	
PATROCINADOR PRINCIPAL			
18. Nome: 77 Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP	19. Telefone: (11) 3069-6442	20. Outro Telefone: Prof. Vicente Odone Filho Chefe Departamento de Pediatria FMU	
Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima.			
Nome: <u>ELOÍSA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFÁ</u>		CPF: <u>042.658.928-92</u>	
Cargo/Função: <u>Diretora Clínica do HCFMUSP</u>		Email: <u>diretoria.clinica@hcnet.usp.br</u>	
Data: <u>02</u> / <u>07</u> / <u>14</u>		 Assinatura PROFESSORA ELOÍSA BONFÁ Diretora Clínica do HCFMUSP	

ANEXO C

5141 - 3724094 / 1 - **Fernanda Marques de Deus**

Email: fernandamdeus@gmail.com (favor indicar um email usp.br o mais rápido possível)

Data de Nascimento: 21/09/1982

Cédula de Identidade: RG - 341404925 - SP

Local de Nascimento: Estado de São Paulo

Nacionalidade: Brasileira

Graduação: Médico - Faculdade de Medicina - Universidade de São Paulo - São Paulo - Brasil - 2007

Curso: Mestrado

Programa: Medicina (Pediatria)

Área: Pediatria

Data de Matrícula: 16/07/2019

Início da Contagem de Prazo: 16/07/2019

Data Limite para o Depósito: 18/07/2022

Orientador: Prof(a). Dr(a). Vera Lúcia Jornada Krebs - 16/07/2019 até o presente Email: vera.krebs@hc.fm.usp.br

Proficiência em Línguas:

Inglês, Aprovado em 16/07/2019

Data de Aprovação no Exame de Qualificação: Aprovado em 05/03/2021



Histórico de Primeira Matrícula em 16/07/2019

Ocorrências:

Aluno matriculado no Regimento da Pós-Graduação USP (Resolução nº 7493 em vigor a partir de 29/03/2018).

Última ocorrência: Matrícula de Acompanhamento em 21/03/2022

Sigla	Nome da Disciplina	Início	Término	Carga Horária	Cred.	Freq.	Conc.	Exc.	Situação
MPE5756-2/1	Formulação e Avaliação de Programas e Políticas Públicas na Área da Saúde da Criança	07/08/2019	03/09/2019	60	4	100	B	N	Concluída
PSP5101-1/4	Métodos Estatísticos Aplicados à Epidemiologia (Faculdade de Saúde Pública - Universidade de São Paulo)	04/09/2019	17/12/2019	60	4	100	A	N	Concluída
MPE5734-3/4	Visão Crítica das Infecções Sistêmicas Bacterianas e Fúngicas no Recém-Nascido	04/11/2019	24/11/2019	60	4	100	A	N	Concluída
MCM5930-1/2	Seminários de Pesquisa em Educação na Saúde	10/03/2020	20/04/2020	60	4	90	A	N	Concluída

	Créditos mínimos exigidos		Créditos obtidos
	Para exame de qualificação	Para depósito da dissertação	
Disciplinas:	8	16	16
Estágios:			
Total:	8	16	16

Créditos Atribuídos à Dissertação: 80

ANEXO D

FICHA DE COLETA DE DADOS

No.
NOME: RG-HC:

Data de nascimento:/...../.....

Sexo: F M

Peso de nascimento:g

IG (definitiva):
IG (DUM): IG (USG): IG (New Ballard):

Classificação no percentil (Fenton):

APGAR: 1º..... 5º.....

Via de parto:

Gemelaridade: SIM NÃO

Uso de CE antenatal: SIM NÃO

CRIB-II:

SNAPPE-II:

TROPONINA T do cordão:

RETINOPATIA DA PREMATURIDADE: SIM NÃO Classif.:

DISPLASIA BRONCOPULMONAR - IG corrigida 36 sem: SIM NÃO

HEMORRAGIA PERI/ INTRAVENTRICULAR: SIM NÃO Classif.:.....

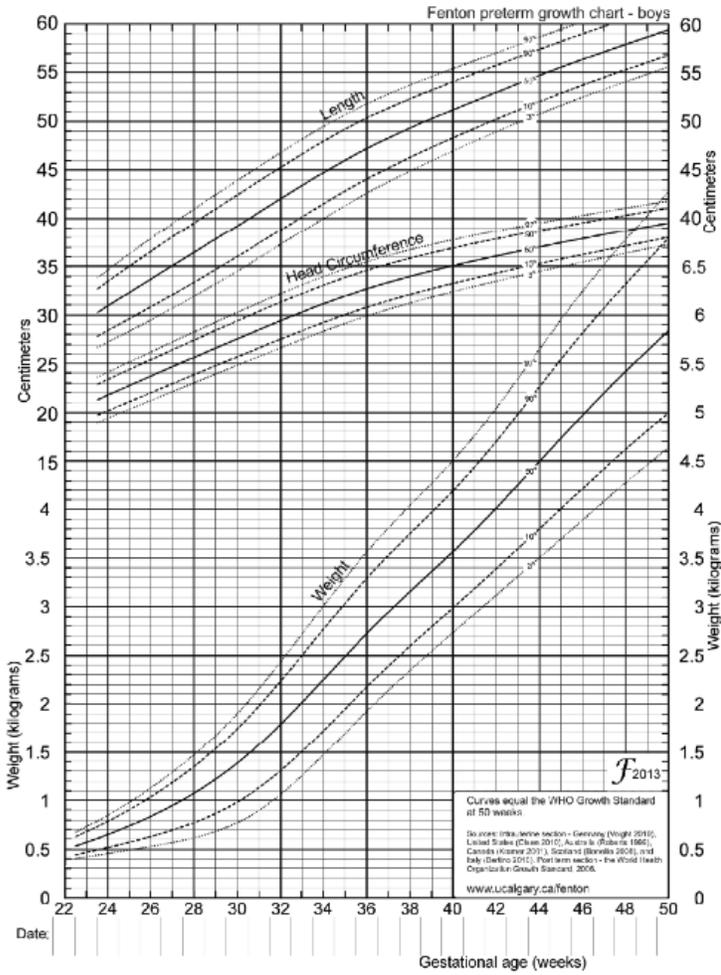
ÓBITO: sim não Tempo de vida: DATA:/...../.....

EXCLUSÃO DO ESTUDO? SIM NÃO

CAUSA:.....

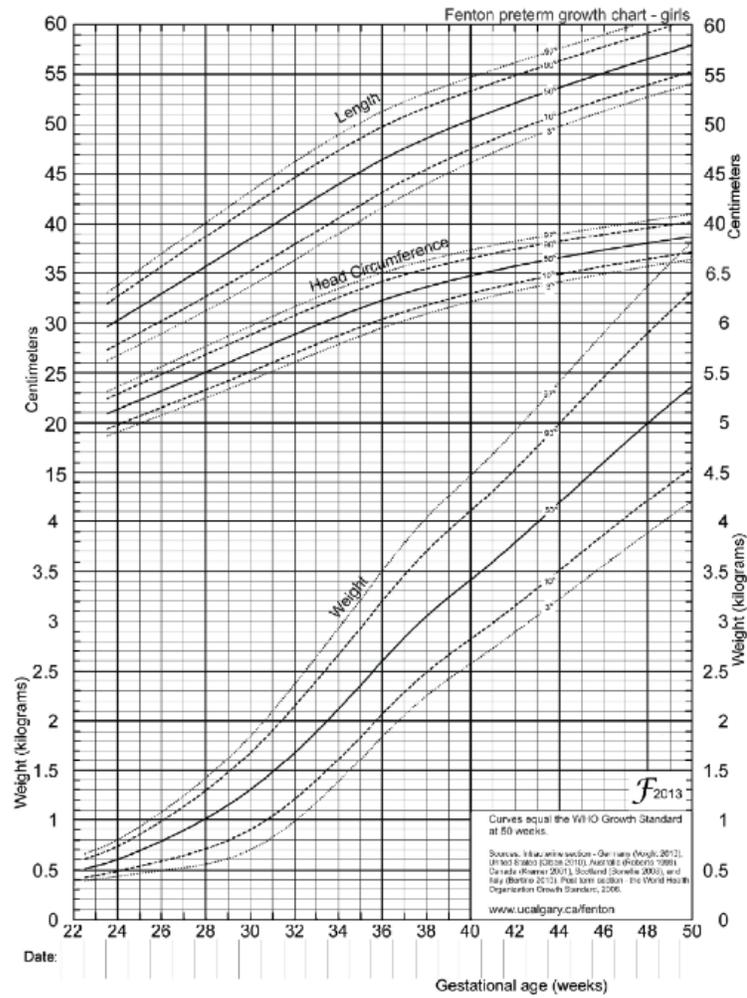
ANEXO E

Fenton growth chart for preterm boys



Fenton T, Kim J: A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatrics* 13:59, 2013. doi: 10.1186/1471-2431-13-59; used with permission. Available at www.biomedcentral.com.

Fenton growth chart for preterm girls



Fenton T, Kim J: A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatrics* 13:59, 2013. doi: 10.1186/1471-2431-13-59; used with permission.

8 REFERÊNCIAS

-
1. Nações Unidas Brasil. *Objetivo de Desenvolvimento Sustentável 3: Saúde e Bem Estar*. Disponível em: <https://brasil.un.org/pt-br/sdgs/3>. Acesso em: 11 de maio de 2021.
 2. Ministério da Saúde. *Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos - SINASC*. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet>. Acesso em: 08 de maio de 2021.
 3. Liu L 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 Dec 17; 388(10063): 3027–3035.
 4. Stoll BJ et al., for the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network*. Pediatrics. 2010 Sep; 126(3):443-56.
 5. Knaus WA, et al. *APACHE II: a severity of disease classification system*. Crit Care Med. 1985 Oct;13(10):818-29.
 6. Shann F, Pearson G, Slater A, Wilkinson K. *Paediatric index of mortality (PIM): a mortality prediction model for children in intensive care*. Intensive Care Med. 1997 Feb; 23(2): 201-207.
 7. Balakrishnan G, Aitchison T, Hallworth D, Morton NS. *Prospective evaluation of the Paediatric Risk of Mortality (PRISM) score*. Arch Dis Child. 1992 Feb; 67(2):196-200.

-
8. Siddappa AM, Quiggle GM, Lock E, Rao RB. *Predictors of severe intraventricular hemorrhage in preterm infants under 29-weeks gestation*. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019 Apr; 17: 1-6.
 9. Huerta ACR, Páez FG, Almaraz MAH, Almaraz EH, Sánchez RC. *Clinical risk index for babies II (CRIB II) and weight to predict mortality in preterm infants less than 32 weeks treated with surfactant*. Gac Med Mex. 2015; 151: 179-83.
 10. Daga A, Dapaah-Siakwan F, Rajbhandari S, Arevalo C, Salvador A. *Diagnosis and Risk Factors of Acute Kidney Injury in Very Low Birth Weight Infants*. Pediatrics and Neonatology. 2017; 58: 258-263.
 11. Cuna A, Kandasamy J, Sims B. *B-type natriuretic peptide and mortality in extremely low birth weight infants with pulmonar hipertension: a retrospective cohort analysis*. BMC Pediatr. 2014 Mar 11;14-68
 12. Perugu S, Rehan VK, Chow SL, Baylen B. *Plasma biomarkers and echocardiographic indices of left ventricular function in very low birth weight infants*. J Neonatal Perinatal Med. 2014 Jan 1;7(3):213-22.
 13. Park JH, Chang YS, Ahn SY, Sung SI, Park WS. *Predicting mortality in extremely low birth weight infants: Comparison between gestational age, birth weight, Apgar score, CRIB II score, initial and lowest serum albumin levels*. PloS ONE. 2018 Feb; 13(2): e0192232.

-
14. Nomura RMY, Cabar FR, Costa VN, Miyadahira S, Zugaib M. *Cardiac troponin T as a biochemical marker of cardiac dysfunction and ductus venosus Doppler velocimetry.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2009; 147: 33-36.
15. Apple FS, Pearce LA, Smith SW, Kaczmarek JM, Murakami MM. *Role of monitoring changes in sensitive cardiac troponin I assay results for early diagnosis of myocardial infarction and prediction of risk of adverse events.* Clin Chem. 2009; 55(5): 930-7.
24. Joseph S, Kumar S, Zulfikar AM, Lakshmi S. *Cardiac Troponin-T as a marker of myocardial dysfunction in term neonates with perinatal asphyxia.* Indian J Pediatr. 2018 oct; 85(10): 877-884.
25. Crewdsn K, Thompson J, Thomas M. *Cardiac troponin T is associated with mortality in patients admitted to critical care in a UK major trauma centre: a retrospective database analysis.* Journal of the Intensive Care Society 2019, Vol. 20(2) 132–137.
26. Dauhan AC, Lubis AD, Mutiara E, Lubis M. *Correlation of troponin level (troponin T, troponin I) with PELOD-2 score in sepsis as a predictive factor of mortality.* Open Access Maced J Med Sci 2019; 7(23): 4072-4077.
27. Welsh P et al. *Cardiac Troponin T and Troponin I in the General Population.* Circulation. 2019 Jun; 139(24): 2754-2764.
28. Iacovidou N, Boutsikou M, Gourgiotis D, Briana DD, Baka S, Vraila VM et al. *Perinatal changes of cardiac troponin-I in normal and intrauterine growth-restricted pregnancies.* Mediators of Inflammation. 2007; 1-5.

-
29. Trevisanuto D, Doglioni N, Altinier S, Zaninotto M, Plebani M, Zanardo V. *Cardiac troponin I at birth is of fetal-neonatal origin*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2009; 94: F464-466.
30. Blackwell SC, Redman ME, Whitty JE *et al*. The effect of intra-partum magnesium sulfate therapy on fetal cardiac troponin I levels at delivery. *J. Matern. Fetal Neonatal Med*. 2002; 12: 327–31.
31. Fenton TR, Kim JH. *A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants*. BMC Pediatr. 2013; 13-59.
32. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, *et al*. *New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants*. J Pediatrics. 1991; 119:417-423.
33. SFAR – Société Française d’Anesthésie et de Réanimation. <http://www.sfar.org/article/315/scores>.
34. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. *Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm*. J Pediatr. 1978; 92(4): 529-34.
35. Jobe AH, Bancalari E. *Bronchopulmonary Dysplasia*. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 163(7): 1723-9.
36. Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. *An international classification of retinopathy of prematurity*. Brit J Ophthalmol 1984; 68: 690-697.

-
- 37.Reid S, Bajuk B, Lui K, Sullivan EA, NSW and ACT Neonatal Intensive Care Units Audit Group, PSN. *Comparing CRIB-II and SNAPPE-II as mortality predictors for very preterm infants*. J Paediatr Child Health. 2015; 51(5): 524-528.
- 38.Sweetman DU, Kelly L, Hurley T, et al. *Troponin T correlates with MRI results in neonatal encephalopathy*. Acta Paediatr. 2020; 109: 2266–2270.
- 39.Karaarslan U, BAĞ O, ÖZER EA, HELVACI M. *Comparison of CRIB-II and SNAPPE-II scoring systems in predicting the mortality and morbidity of very low birth weight infants*. Turkish J Ped Dis. 2017; 3: 183-187.
- 40.Fontenele MMFT, Silva CF, Leite AJM, Castro ECM, Carvalho FHCC, Silva AVS. *SNAPPE-II: Analysis of Accuracy and Determination of the Cutoff Point as a Death Predictor in a Brazilian Neonatal Intensive Care Unit*. Rev. Paul Pediatr. 2020; 38:e2019029.
- 41.Özcan B, Kavurt S, Aydemir Ö, Gençtürk Z, Bas AY, Demirel N. *SNAPPE-II and risk of neonatal morbidities in very low birth weight preterm infants*. The Turkish Journal of Pediatrics. 2017; 59: 105-112.
- 42.Lee SM, Lee MH, Chang YS and the Korean Neonatal Network. *The Clinical Risk Index for Babies II for Prediction of Time-Dependent Mortality and Short-Term Morbidities in Very Low Birth Weight Infants*. Neonatology. 2019; 116:244-251.