



## Prevalência dos fatores de risco materno nas respostas anormais dos reflexos primitivos em neonatos prematuros

### Prevalence of maternal risk factors in abnormal responses of primitive reflexes in preterm infants

Maria do Céu Pereira Gonçalves<sup>1</sup>, Maria Amélia Porto<sup>2</sup>, Márcia Gonçalves Ribeiro<sup>3</sup>

1. *Universidade Estácio de Sá; Fundação Municipal da Saúde de Petrópolis; UTI Neonatal do Hospital Escola Alcides Carneiro, Petrópolis - Rio de Janeiro.*
2. *Divisão de Pediatria, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) - Brasil.*
3. *Divisão de Pediatria, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) - Brasil.*

E-mail: [neuroceu@hotmail.com](mailto:neuroceu@hotmail.com)

**Resumo** – Atualmente a ocorrência do parto prematuro é alta, chegando próximo a 15%. Dentre os fatores de risco, rara é a ocorrência por doenças próprias do feto. Entretanto, infere no desenvolvimento intra-útero dos mesmos, onde aproximadamente de 35% dos recém-nascidos sofrem injúria cerebral. O objetivo deste estudo foi identificar e discutir os fatores de risco maternos, sua associação com o parto prematuro e com a injúria cerebral do neonato. Estudo de coorte, amostra de conveniência, participaram 450 mães de recém-nascidos com 35 semanas de idade gestacional corrigida no momento da entrevista e do exame físico dos reflexos primitivos. Realizou-se a análise de variância (ANOVA) para verificar a diferença entre as médias das variáveis contínuas e as diferentes categorias do exame dos reflexos primitivos e reações arcaicas de endireitamento. A infecção do tracto urinário esteve presente em 62,4% das gestantes, onde nestas 29,6% dos RNPT apresentaram reflexos anormais, seguido da oligodramnia em 48,8% com reflexos anormais em 22,9%. O rompimento prematuro da membrana ovulatória e o parto prematuro idiopático ocorreram em 46% das gestantes com respostas anormais em 25% dos RNPT. A alta prevalência de intercorrências na amostra estudada sugere que apesar dos programas governamentais voltados para a saúde da mulher, ainda existe uma lacuna na assistência para a prevenção do parto prematuro. A atenção primária materno-fetal deve ser repensada, com isto deve-se debruçar um olhar para a mulher com o objetivo de identificar os fatores de risco que ela está exposta e reduzir a condição de parto prematuro de causa idiopática.

**Palavra-chave:** fatores de risco para o parto prematuro. Prevenção do parto prematuro. Atenção primária a saúde materno-fetal.

**Abstract**– Nowadays the occurrence of preterm birth is high, reaching close to 15%. Among the risk factors, the occurrence of diseases of the fetus itself is rare. However, infers in development intrauterine of the fetus. Approximately 35% of the newborns suffer brain injury. The objective of this study was to identify, discuss the maternal risk factors, their association with preterm birth and with neonatal brain injury. Cohort study, convenience sample, was composed by 450 mothers of newborns with 35 weeks of corrected gestational age at the time of the physical examination of the primitive reflexes. The analysis of variance was performed to verify the difference between the means of the continuous variables and the different categories of examination of primitive reflexes. Urinary tract infection was present in 62.4% of pregnant women, where 29.6% of the preterm newborns had abnormal reflexes, followed by oligohydramnios in 48.8% with abnormal reflexes in 22.9%. The premature rupture of the ovulatory membrane and idiopathic preterm birth occurred in 46% of pregnant women with abnormal responses in 25% of the preterm newborns. The high prevalence of intercurrents in the sample studied suggests that despite the governmental programs aimed at women's health, still there is a gap in assistance for the prevention of preterm birth. Therefore, maternal-fetal primary care must be rethought in this issue, herewith a careful look should be taken to the women with the objective to identify the risk factors that she is exposed to and reduce the condition of preterm birth of idiopathic cause.

**Keyword:** Risk factors for premature birth. Prevention of preterm labor. Primary maternal-fetal health.



## 1. INTRODUÇÃO

O sucesso da gravidez para o parto a termo depende diretamente da saúde materno-fetal. Vários são os fatores de risco a que o binômio fica expostos, além das afecções que podem acometer a mulher ao longo de sua vida e interferir no parto. As intercorrências que podem acometer as gestantes são fatores de risco para a saúde materno-fetal, estas interferem diretamente na ocorrência do parto prematuro, no crescimento e desenvolvimento do recém-nascido. Além disso, quando presentes acarretam alto custo para os sistemas gerenciadores da saúde, quando há a necessidade da atenção terciária e grande impacto psicoemocional para a mãe.

O Brasil está entre os 10 países com o maior número de partos prematuros, com um total de 279 mil por ano. Quinze milhões de bebês nascem precocemente por ano no mundo; mais de um milhão deles morre dias após o parto. A prematuridade é a segunda causa morte de crianças com menos de cinco anos de idade, ficando atrás somente da pneumonia. A taxa de mortalidade brasileira nesta população é de 9,2%, segundo os dados apontados pela Organização Mundial da Saúde<sup>1</sup>. Aproximadamente de 30 a 40% dos recém-nascidos prematuros (RNPT) sofre injúria cerebral<sup>2,3</sup>.

Com base na fisiopatologia das doenças que podem acometer o feto, muito raramente o parto prematuro tem sua etiologia nas condições clínicas do feto, salvo nos casos graves de síndromes e/ou malformação congênita. Entretanto, vários fatores de risco da mulher e da gestante podem interferir negativamente no desenvolvimento fetal e levar ao parto prematuro. Dentre os fatores de risco da mulher estão a diabetes mellitus, extremos de idade na gravidez, infecções (toxoplasmose, citomegalovírus, sífilis, transvaginais e outras); hipertensão crônica; distúrbios alimentares; doença renal crônica, autoimunes, cardíacas, múltiplas gestações<sup>4,5,6</sup>.

Dentre os fatores de risco da gestante a doença hipertensiva específica da gravidez (DHEG), insuficiência placentária, infecções, multigemelaridade, uso de drogas ilícitas, tabagismo, etilismo, obesidade, corioamnioite, placenta previa, descolamento prévio da

placenta, pré-eclâmpsia, rompimento prematuro da membrana ovulatória (RPMO) ou amniorrexe prematura, trabalho de parto prematuro idiopático, oligodramnia, adramnia, anemia, baixo número de consultas do pré-natal, infecção do trato urinário (ITU), bolsa rota e diabetes gestacional<sup>5,6</sup>. Além disso, é de consenso da literatura pesquisada que a condição socioeconômica desfavorável como condição de risco. Assim sendo, este estudo teve como objetivo identificar e discutir os fatores de risco maternos mais frequentes e sua associação com o parto prematuro e com a injúria cerebral do neonato.

## 2. MATERIAIS E MÉTODOS

### Local

Este estudo foi desenvolvido no Município de Petrópolis no hospital Escola Alcides Carneiro, com uma parceria da Fundação Municipal da saúde com a Universidade Federal do Rio de Janeiro/RJ.

### Delineamento do estudo

Estudo de corte, transversal com coleta de dados prospectiva que buscou identificar, descrever e analisar os fatores de risco da mulher e da gestante que se apresentam com maior frequência e sua relação com o parto prematuro e com a possível ocorrência de injúria cerebral dos recém-nascidos.

### Amostra

Para o presente estudo foi realizado seleção da amostra de conveniência com a participação de 450 mães de recém-nascidos prematuros com 35 semanas de idade corrigida no momento da entrevista com a mãe. Esta pesquisa faz parte da investigação da manifestação dos reflexos primitivos e das reações arcaicas de endireitamento em prematuros.

### Coleta de dados

Para a coleta de dados foi elaborado uma ficha específica para o registro das informações contidas nos prontuários únicos das gestantes e dos recém-nascidos, onde continham o registro da condição clínica dos mesmos. A entrevista com as mães foi realizada



nos setores da Unidade de Terapia Intermediária dos RNPT que necessitaram de cuidados intensivos; no albergue (local onde a mãe fica com o RNPT para ganho de peso, sucção e/ou medicação) e no alojamento conjunto (local onde a mãe permanece com o recém-nascido logo após o parto) e ficha do exame dos reflexos primitivos. A coleta de dados ocorreu no período de junho de 2008 até dezembro de 2012. O tamanho da amostra foi estimado considerando um erro de tipo I de 5% (alfa), com poder de teste estimado mínimo de 95%.

### **Critérios de inclusão e exclusão**

Mulheres que tiveram parto prematuro ocorrido com menos de 35 semanas de gestação e que no dia do exame físico o recém-nascido estivesse clinicamente estável, com o objetivo de identificar sinais de lesão cerebral. Porém foram excluídas da pesquisa todas as mulheres que seus filhos apresentaram má formação congênita, síndromes genéticas, uso de anticonvulsivantes e que foram transferidas para o Hospital Alcides Carneiro após o parto. Primeiro foi feito o convite para a participação no estudo, no aceite foi seguido da entrevista para coleta de dados com a mãe e após foi realizado o exame físico do prematuro para avaliar as respostas dos reflexos primitivos e das reações arcaicas de endireitamento. O exame físico foi realizado 30 minutos aproximadamente antes da dieta, com o objetivo de obter o padrão de resposta mais vigorosa para o reconhecimento do padrão normal e anormal, em função de se tratar de RNPT com 35 semanas de idade corrigida e apresentarem imaturidade do tônus global.

### **Tratamento e análise dos dados**

Os dados das variáveis do estudo pertinentes aos fatores de risco foram obtidos retrospectivamente nos prontuários das mães e dos RNPT. Os relativos ao exame físico foram obtidos prospectivamente pela pesquisadora. Os dados foram codificados e registrados em formulários próprios, sendo digitados em planilha eletrônica (Microsoft Excel), conferidos, exportados e processados pelo programa SPSS versão 18.0 para Windows (SPSS Inc, Chicago, IL).

### **Procedimento**

Foram descritas as frequências das variáveis do estudo com as prevalências, médias, desvio padrão e amplitude, bem como as medidas de associação entre variáveis maternas e do neonato os resultados do exame físico dos reflexos primitivos e das reações arcaicas de endireitamento.

A estatística descritiva e a variação das distribuições foram utilizadas para avaliação da qualidade de dados. Para descrever a qualidade dos reflexos primitivos e das reações arcaicas de endireitamento e dos fatores de risco, são apresentadas as frequências com as percentagens e médias com desvios-padrão e intervalos.

Os dados maternos, do parto e dos neonatos da população estudada tiveram sua distribuição descrita através de tabelas de frequência e de associação e comparados através de testes estatísticos para diferença de médias e proporções. A diferença entre as variáveis contínuas foi avaliada através do teste *t* de *Student*. A significância estatística entre as variáveis categóricas foi avaliada, em análise bivariada, através do teste Qui-Quadrado ( $X^2$ ). Realizou-se a análise de variância (ANOVA) para verificar a diferença entre as médias das variáveis contínuas e as diferentes categorias do exame dos reflexos primitivos e reações arcaicas de endireitamento. Em todas as análises, consideraram-se estatisticamente significantes as associações com valor de  $p < 0,05$ .

### **Aspectos Éticos**

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG) da Universidade Federal do Rio de Janeiro em 18 de Abril de 2008, sob o nº 04/08, bem como pela Chefia dos Departamentos da Maternidade e da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. Para assegurar o anonimato e a confidencialidade dos participantes os responsáveis pela pesquisa conferiram um número arábico de forma ordenada para identificação de cada prontuário, iniciando pelo número 1 e assim sucessivamente.

O projeto da pesquisa foi elaborado em consonância com o estabelecido na Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares e com o Código de Ética



Médica de 1988 (Artigos 122 a 130). Os RNPT que apresentaram respostas anormais, no momento da alta hospitalar foram encaminhados para o ambulatório de assistência a saúde da criança, iniciando a estimulação pela Intervenção Sensorio-Motora Essencial. Todas as participantes depois de informadas dos procedimentos, aos quais seriam submetidas, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

### 3. RESULTADOS

De acordo com algumas análises das variáveis estudadas as mulheres do estudo apresentaram características maternas como: idade materna em anos igual a  $26,5 \pm 6,9$  com intervalo de 14 – 44; número de consultas de pré-natal  $5,6 \pm 2,6$  com intervalo de 0 – 14; tempo de bolsa rota em horas  $15,3 \pm 42$  com intervalo de 0 – 360; número de filho  $2,3 \pm 1,6$  com intervalo de 1 – 12.

A tabela 1 apresenta a prevalência dos fatores de risco da gestante para o parto prematuro em ordem decrescente, com o percentual da ocorrência dos reflexos primitivos anormais. A tabela 2 apresenta o poder de associação das variáveis maternas com as respostas dos reflexos primitivos e das reações

arcaicas de endireitamento, descritas na ordem decrescente de significância.

### 4. DISCUSSÃO

A realização deste estudo foi esclarecedor quanto a fisiopatologia dos diversos fatores de risco para o parto prematuro, assim como também para traçar o perfil das gestantes do Município estudado. Quanto aos fatores de risco dentre as variáveis maternas que a literatura descreve para o parto prematuro, neste estudo observou-se maior frequência da infecção do trato urinário (62,4%), seguido da oligodramnia (48,8%), rompimento prematuro da membrana ovulatória (46,7%), trabalho de parto prematuro idiopático (46%), doença hipertensiva específica da gravidez (23,6%) e hipertensão arterial (8,9%) (Tabela 1). Mello<sup>7</sup> encontrou hipertensão arterial em 64,3%, seguido do RPMO em 27,1%. A mudança da prevalência dos fatores de risco maternos da hipertensão arterial para o UTI na presente amostra pode estar associada a implantação dos programas governamentais de prevenção e tratamento da hipertensão arterial e da Diabetes Mellitus<sup>8</sup>.

Tabela 1 - Frequência das variáveis maternas para o parto prematuro no estudo da manifestação das respostas dos reflexos primitivos e das reações arcaicas de endireitamento em RNPT com Idade Corrigida de 35 semanas, RJ, 2008 – 2012

Variáveis Obstétricas	Presença (%)	Reflexos primitivos Anormais (%)
Pré-natal	93,1	29,6
Infecção do Tracto Urinário	62,4	30,2
Oligodramnia	48,8	22,9
Rompimento Prematuro da Membrana Ovulatória	46,7	25,7
Trabalho de parto prematuro idiopático	46,0	25,1
1º filho	36,0	35,2
Doença hipertensiva específica da gravidez	23,6	37,7
Adramnia	10,3	45,7
Descolamento Prematuro da Placenta	10,2	39,1
Eclampsia	9,3	54,8
Hipertensão crônica	8,9	42,5
Diabetes Gestacional	2,4	0,0
Diabetes Mellitus	1,6	57,1
Parto Cesáreo*	71,1	31,9

\*Não é considerado fator de risco, sendo consequência de alguma intercorrência no período gestacional.



Tabela 2- Associação das variáveis maternas em que ocorreu parto prematuro com a manifestação anormal dos reflexos primitivos nos RNPT com Idade Corrigida de 35 semanas, 2008 – 2012

Variáveis Maternas	Total		Resposta				P-valor*
	(N=450)		Normal (n=311)		Anormal (n=139)		
	n	(%)	n	(%)	N	(%)	
<b>TPP idiopático</b>							
Sim	207	46,0	155	74,9	52	25,1	< 0,009
Não	243	54,0	156	64,2	87	35,8	
<b>Oligodramnia**</b>							
Sim	218	48,8	168	77,1	50	22,9	< 0,001
Não	229	51,2	142	62,0	87	38,0	
<b>Eclampsia</b>							
Sim	42	9,3	19	45,2	23	54,8	< 0,001
Não	408	90,7	292	71,6	116	28,4	
<b>Adramnia**</b>							
Sim	46	10,3	25	54,3	21	45,7	< 0,01
Não	401	89,1	285	71,1	116	28,9	
<b>Diabetes gestacional</b>							
Sim	11	2,4	11	100,0	0	,0	< 0,01
Não	439	97,6	300	68,3	139	31,7	
<b>Normodramnia**</b>							
Sim	183	40,7	117	63,9	66	36,1	< 0,02
Não	246	58,7	193	73,1	71	26,9	
<b>Pré-natal</b>							
Não	31	6,9	16	51,6	15	48,4	< 0,03
Sim	419	93,1	295	70,4	124	29,6	
<b>RPMO**</b>							
Sim	210	46,7	156	74,3	54	25,7	< 0,03
Não	231	51,3	152	65,8	79	34,2	
<b>Pré-natal</b>							
Não	31	6,9	16	51,6	15	48,4	< 0,03
Sim	419	93,1	295	70,4	124	29,6	
<b>DHEG</b>							
Sim	106	23,6	66	62,3	40	37,7	< 0,05
Não	344	76,4	245	71,2	99	28,8	
<b>Hipertensão arterial</b>							
Sim	40	8,9	23	57,5	17	42,5	0,07
Não	410	91,1	288	70,2	122	29,8	
<b>Bolsa rota no ato</b>							
Sim	224	49,7	162	72,3	62	27,7	0,08
Não	226	50,3	149	65,9	77	34,1	
<b>DPP**</b>							
Sim	46	10,2	28	60,9	18	39,1	0,12
Não	403	89,6	283	70,2	120	29,8	
<b>Diabetes Mellitus</b>							
Sim	7	1,6	3	42,9	4	57,1	0,14
Não	443	98,4	308	69,5	135	30,5	
<b>Número de Filhos</b>							
1º filho	162	36,0	105	64,8	57	35,2	



2º filho	146	32,4	105	71,9	41	28,1	0,15
3º filho	72	16,0	50	69,4	22	30,6	
Mais de 3 filhos	70	15,6	51	72,8	19	27,2	
<b>Infecção do trato urinário**</b>							
Sim	281	63,1	196	69,8	85	30,2	0,42
Não	164	36,9	112	68,3	52	31,7	

\*Teste  $\chi^2$

\*\* Número de casos ignorados: oligodramnia e adramnia = 3; RPMO = 9; DPP = 1; ITU = 5. TPP = trabalho de parto prematuro. RPMO = rompimento prematuro da membrana ovulatória. DHEG = doença hipertensiva da gravidez. DPP = descolamento prematuro da placenta.

A infecção do trato urinário (ITU) é a terceira intercorrência clínica mais comum na gestação, acometendo de 10 a 12% das grávidas. A ITU cria várias situações doentias e contribui para a mortalidade materno-fetal. Na gravidez a urina por ser mais concentrada em nutrientes (açúcar e aminoácidos) proporciona um meio de cultura mais favorável, facilitando o crescimento bacteriano. Na gravidez geralmente ocorre dilatação do tracto urinário que associado ao aumento do útero favorece a estase urinária e o crescimento bacteriano. A presença de toxinas liberadas pelas bactérias pode desencadear o trabalho de parto prematuro, a DHEG e até mesmo óbito materno-fetal segundo a federação brasileira de ginecologia e obstetrícia<sup>6</sup>, sendo este grande agente causador de pielonefrite<sup>9</sup>. Landy<sup>10</sup> já apontou que no contexto brasileiro a infecção do trato urinário materna já era a causa mais frequente de prematuridade e se manteve no presente estudo com a maior frequência.

A oligodramnia está associada ao aumento do risco para cesariana, sofrimento fetal agudo e malformações fetais. Sua incidência varia de 3,9 a 5,5% de todas as gestações<sup>11</sup>, no presente estudo ocorreu em 48,8% dos casos (Tabela 1). As principais causas determinantes da diminuição do volume amniótico são a ruptura prematura das membranas ovulatória, insuficiência placentária, presença de anomalias fetais, síndromes hipertensivas, tabagismo e pós-maturidade<sup>6</sup>.

O Rompimento prematuro da membrana ovulatória é classificado quando a ruptura ocorre mais de uma hora antes do parto<sup>6</sup>. Geralmente ocorre por infecção bacteriana, tabagismo, defeitos das estruturas anatômicas e também pelas relações sexuais<sup>12</sup>. A FEBRASGO<sup>6</sup> afirma que ocorre aproximadamente em 10% das gestações e

acrescenta que dentre as causas mais frequentes estão as infecções genital e/ou urinária, incompetência istmo-cervical, placenta prévia e superdistensão uterina. No presente estudo ela se manifestou em 46,7% dos casos (Tabela 1), estando bem a cima da apresentada pela FEBRASGO<sup>6</sup>. Será que esta alta incidência se deu pelo fato de que 100% da amostra foi coletada da rede SUS.

Portanto, frente à alta ocorrência da ITU, oligodramnia e do rompimento prematuro da membrana ovulatória, sugere-se refletir sobre a adoção de condutas preventivas para a ITU com o objetivo de se minimizar estes fatores por meio do Programa da Saúde da Mulher<sup>8</sup>. Han *et al.*,<sup>13</sup> identificaram o RPMO como fator de risco para a paralisia cerebral em RNPT e para o parto prematuro, também sinalizado neste estudo.

O trabalho de parto prematuro (TPP) de etiologia idiopática no presente estudo ocorreu em 46% dos casos (Tabela 1), apresentando alto poder de associação com as respostas anormais dos reflexos primitivos ( $p < 0,009$ ) (tabela 2). Sugere-se que esta condição deve ser investigada para que se possam traçar novas estratégias de controle para a saúde materno-fetal com ações preventivas do trabalho de parto prematuro de etiologia idiopática, ou investimento em melhores condições tecnológicas para o real diagnóstico da etiologia do parto prematuro.

Além de que, mães com piores condições de assistência ao pré-natal e parto e por consequência, à assistência neonatal de baixa qualidade, são características de países em desenvolvimento. Condições socioeconômicas adversas, que incluem a possibilidade de desnutrição proteico-calórica, anemia ferropriva, infecções perinatais ou patologias que acometem principalmente mulheres que vivem em circunstâncias



socioeconômicas desfavoráveis ficam mais expostas ao trabalho de parto prematuro<sup>14,15</sup>. Estas condições podem justificar a alta prevalência do parto cesariano na presente pesquisa de 71,1% e no estudo de Mello<sup>7</sup>; Araújo<sup>16</sup> e Oliver<sup>17</sup>, que provavelmente ocorreram pelo fato destas unidades de saúde serem de referência para gestação de alto risco fetal na rede SUS.

Um fator que chama a atenção é que apesar da grande maioria das gestantes ter feito pré-natal (93,1%) (Tabela 1) e o número médio de consultas de  $5,7 \pm 2,6$  em função de o parto ter ocorrido antes de 36 semanas gestacionais, o grupo estudado apresentou frequência de 30,9% de RNPT com respostas dos reflexos primitivos anormais. Entretanto, a associação da não realização do pré-natal com a anormalidade dos reflexos foi de  $p < 0,001$ . Isto sinaliza a importância do controle dos programas do Ministério da Saúde na assistência a saúde materno-infantil pelas políticas governamentais.

Mello<sup>7</sup> encontrou 96% de frequência de pré-natal com ocorrência do exame físico anormal pelo Método Dubowitz e Dubowitz<sup>18</sup> em 20% da amostra. Araújo<sup>16</sup> detectou frequência média de  $4,7 \pm 2,0$  de consultas de pré-natal, onde 39,8% dos RNPT apresentaram

resultado alterado pelo exame físico do Teste da Performance Motora Infantil (TIMP). O presente estudo encontrou resultados semelhantes aos de Araújo<sup>16</sup>, tanto na média de consultas quanto na incidência de RNPT com exame físico anormal. O Ministério da Saúde desde o ano de 2005 preconiza que a mulher deve fazer no mínimo seis consultas de pré-natal, considerando a gestação de 9 meses. Entretanto, apesar do número de consultas de pré-natal das gestantes estarem satisfatórias, surpreende as altas taxas de parto prematuro. O que sinaliza a necessidade de uma reflexão sobre a questão.

Outro fato observado foi a mudança de padrão relativo à idade materna com a frequência de partos prematuros. No presente estudo quando se categorizou a idade materna e comparou com a frequência encontrada por Mello<sup>7</sup> percebeu-se aumento no grupo de gestantes com menos de 20 anos. Esta prevalência também foi encontrada no estudo de Araújo<sup>16</sup>, entretanto a maior frequência de partos prematuros ocorreu em mães com idade entre 20 e 30 anos (Tabela 3). No presente estudo não houve associação direta da idade materna com respostas anormais dos reflexos e reações  $p > 0,05$ .

Na Tabela 3 pode-se observar a frequência da idade materna encontrada no presente estudo comparada com o estudo de Mello<sup>7</sup> e Araújo<sup>16</sup>.

Tabela 3 - Distribuição das mães segundo a faixa etária por ocasião do parto

Idade Materna	Mello (1999) <sup>7</sup> (%)	Araújo (2010) <sup>16</sup> (%)	Gonçalves Céu, Ribeiro e Porto (2014) <sup>19</sup> (%)
< 20 anos	12,9	29,6	18,2
20 – 35 anos	75,7	46,9	68,9
>35 anos	11,4	23,5	12,9

Quanto a doença hipertensiva específica da gravidez (DHEG), esta ocupa o primeiro lugar dentre as afecções próprias do ciclo grávido-puerperal. Com etiologia ainda não esclarecida, a teoria mais aceita, atualmente é a da “má placentação”, onde ocorreria uma invasão trofoblástica deficiente, provocando lesão endotelial com espasticidade difusa, associada a hipercoagulabilidade, inflamação, hiperlipidemia e resistência insulínica<sup>6</sup>.

O reconhecimento precoce das características da DHEG pela tríade: edema, proteinúria e hipertensão arterial, possibilita a entrada de medidas preventivas para seu controle. Manifesta-se no final do segundo semestre e persiste até o final da gestação. Ocorre entre 5% a 8% das gestações, está entre os principais fatores de risco para a prematuridade; morbi-mortalidade perinatal devido a hipoxemia intrauterina<sup>6</sup>. No presente



estudo teve alta ocorrência de 23,6%, quando comparada ao dos dados da federação em 2011. A alta incidência no presente estudo sugere a necessidade de melhor investigação visto que expõe a mulher à síndrome de HELLP (*Hemolysis Elevated Liver enzymes e Low Platelet*), podendo levar ao óbito materno-fetal.

A presença da oligúria e insuficiência renal leva a redução do fluxo placentário; aumento do espasmo vascular e prejuízo para o equilíbrio hemodinâmico fetal, esta condição promove ao recém-nascido diminuição de oxigênio, levando ao quadro de hipoxemia e déficit de nutrientes; baixo peso ao nascimento; aumenta do risco de doenças pulmonares; prematuridade. Segundo a FEBRASGO<sup>6</sup> a Dheg é uma condição clínica considerada possível de prevenção, através da assistência pré-natal diferenciada.

Já o descolamento prematuro da placenta (DPP) é mais comum no terceiro trimestre, embora possa ocorrer após a 20<sup>a</sup> semana de gravidez, quando ocorre, há interrupção do suprimento sanguíneo com diminuição do oxigênio e nutrientes ao feto, pode provocar sangramento grave, geralmente leva a parto prematuro<sup>6</sup>. As causas mais frequentes do DPP são o impacto direto ou indireto na região abdominal e a presença de fatores de risco como: hipertensão arterial, DHEG, diabetes, distúrbios de coagulação (trombofilias), fibroma uterino. De acordo com a FEBRASGO<sup>6</sup> a DPP ocorre em 1:150 partos prematuros mais ou menos em 0,8%. Na presente pesquisa ocorreu em 10,3% dos casos podendo ser considerada alta incidência quando comparado com a literatura. Nos casos de DPP o sofrimento fetal agudo (SFA) ocorre em 5% dos casos, nestes de 40 a 50% dos casos complicam, pode levar a rompimento prematuro da membrana ovulatória antes de 37 semanas. O DPP em 25% dos casos leva ao trabalho de parto prematuro, geralmente está associado à placenta prévia<sup>6</sup>.

A frequência de hipertensão arterial no presente estudo foi de 8,9%, entretanto 42,5% dos RNPT apresentaram respostas anormais, a diabetes mellitus 1,6% foi baixa quando comparada com Araújo<sup>16</sup> que encontrou hipertensão arterial em 23,2% das gestantes e Diabetes em 4,2%, isto sugere que estas intercorrências clínicas estão sob controle no Município estudado (Tabela 2). A ocorrência da

hipertensão arterial crônica no presente estudo esta dentro da prevalência citada na literatura presente em 5 a 8% de todas as gestações<sup>6</sup>.

De acordo com a FEBRASGO<sup>6</sup>, dentre as condições consideradas de alto risco na gestação a diabetes mellitus gestacional (DMG) ocorre em média em 5% de todas as gestações. No presente estudo apresentou baixa incidência de 2,4% de casos. O surgimento se justifica em função de que durante a gravidez a placenta produz altos níveis de vários hormônios e quase todos prejudicam a ação da insulina nas células, aumentando o nível de açúcar no sangue e quanto mais o feto cresce mais a placenta produz hormônios, estes atuam no bloqueio da insulina. A DMG geralmente se desenvolve na segunda metade da gestação e pode afetar o crescimento do feto. Um fator que dificulta o diagnóstico precoce decorre do fato de que, os sintomas da DMG geralmente são parecidos com os da gravidez. Portanto, deve-se fazer o rastreamento com 24 e 28 semanas de gravidez<sup>6</sup>.

Na fisiopatologia fetal e neonatal dos filhos das mulheres que desenvolveram a DMG ou são diabéticas, o feto pode apresentar hiperinsulinismo fetal determinado pela hiperglicemia fetal persistente, que decorre da hiperglicemia materna. O hiperinsulinismo fetal determina retardo da maturidade pulmonar desenvolvendo a síndrome do desconforto respiratório precoce e a hipoxemia<sup>6</sup>, condições estes fatores de risco para a injúria cerebral. Na gestante o DMG é fator de risco para a bacteriúria assintomática; pielonefrite; doença hipertensiva específica da gravidez ou pré-eclâmpsia; aumento do ganho de peso e mais infecções. O rastreamento da DMG (OGTT-S) teste oral de tolerância a glicose simplificado deve ser realizado como rotina<sup>6</sup>.

A anemia materna é um dos grandes fatores de risco para o binômio materno-fetal. O organismo da mulher quando grávida tem necessidade do aumento do ácido fólico e ferro para a produção dos tecidos e órgãos do feto. A ausência ou diminuição do ferro aumenta o risco de anemia ferropriva, que pode afetar o desenvolvimento da placenta, podendo ser um dos fatores de risco para o parto prematuro. A necessidade de ferro durante a gravidez aumenta em função do aumento do volume sanguíneo circulante, da formação dos tecidos do feto, da placenta e da reserva de ferro do feto<sup>6</sup>.





Segundo a WHO<sup>20</sup> 56% de mulheres em média apresenta anemia durante a gravidez nos países em desenvolvimento e 18% em países desenvolvidos. A transferência de ferro da mãe ao feto é apoiada por aumento substancial da absorção de ferro pela mãe durante a gravidez regulada pela placenta. A ferritina normalmente cai bastante entre a 12<sup>a</sup> e 25<sup>a</sup> semana de gestação, provavelmente como resultado da utilização do ferro para a expansão de rede materna de células sanguíneas<sup>21</sup>. A maioria da transferência de ferro ao feto ocorre após 30<sup>a</sup> semana, que corresponde ao tempo de risco de deficiência da absorção materna de ferro. Portanto, a anemia materna é um dos fatores de risco para o baixo peso ao nascimento<sup>20</sup>. A anemia materna, principalmente em recém-nascidos prematuros parece ser um dos fatores de risco para a hiperbilirrubinemia que leva ao Kernicterus.

Os estudos de Murphy<sup>22</sup> já afirmaram existirem evidências substancial de que a deficiência de ferro materna no começo da gravidez pode resultar em baixo peso ao nascimento, parto prematuro e mortalidade pré-natal. Klebanoff<sup>23</sup> mostrou que as mulheres com anemia apresentam risco duplo de parto prematuro durante o segundo trimestre, mas não durante o terceiro trimestre. Estas informações sobre os efeitos da anemia materna sobre a placenta e o feto, podem apresentar maior frequência na população em condição socioeconômica baixa por todas as circunstâncias, no Brasil esta faixa da sociedade é usuária do sistema único de saúde (SUS) ficando exposto a maior risco. O presente estudo não investigou esta variável, entretanto convém discuti-la em função do efeito negativo tanto para o parto prematuro quanto para a maturidade dos sistemas do RNPT. Estes fatores de risco podem estar presentes desde o período gestacional precoce, podendo causar retardo do crescimento intrauterino, entretanto, raramente a asfixia intra-útero ocorre antes do período compreendido entre as 22<sup>a</sup> semana de idade gestacional e o nascimento<sup>14,15</sup>.

Dentre os fatores ambientais mais relevantes estão a baixa condição socioeconômica e pais usuários de drogas<sup>24</sup>. Kliegman<sup>25</sup> encontrou alta prevalência de parto prematuro em mulheres com ausência de assistência pré-natal; idade materna abaixo de 16 anos ou acima de 35 anos; tempo curto entre

gestações; uso de álcool; fumo ou drogas ilícitas; estresse físico ou psicológico, baixo peso antes da gravidez ou ganho insuficiente de peso durante a gestação, além de patologias maternas existentes antes da gestação; infecções e complicações obstétricas nos períodos pré-parto e intraparto.

Nos Estados Unidos aproximadamente 70% dos partos prematuros estão relacionados à ruptura prematura de membranas ovulatória; trabalho de parto prematuro ou a outros distúrbios de origem materna, ou fetais. No contexto brasileiro a infecção do trato urinário materna, tem sido a de maior intercorrência para o parto prematuro. O aumento da reprodução assistida; gemelaridade; maior proporção de gestantes com mais de 35 anos de idade; placenta prévia; pré-eclâmpsia; doença hipertensiva; ruptura prematura da membrana ovulatória; trabalho de parto prematuro idiopático e múltiplas gestações também têm colaborado com o aumento das taxas de prematuridade<sup>26</sup>.

Dentre as intercorrências que podem levar ao parto prematuro, a insuficiência placentária por estar associada a todas as patologias sistêmicas que afetam o sistema circulatório da mulher ou da gestante e podem afetar o feto. Compete à placenta promover a oxigenação e nutrição adequadas para o feto. A condição de insuficiência placentária é responsável pelo baixo peso ao nascer, policetemia neonatal e malformação congênita. A policetemia neonatal consiste no excesso de glóbulos vermelhos presentes na circulação fetal, que surge como resposta a baixa oxigenação do sangue fetal deixando o recém-nascido exposto a uma série de complicações, a principal é a trombose pelo sangue excessivamente viscoso no sistema nervoso central (SNC), que pode provocar a morte do tecido cerebral deixando sequelas neuromotoras<sup>6</sup>.

A insuficiência placentária merece maior atenção durante o período gestacional visto que decorre de distúrbios vasculares causados por algumas condições clínicas maternas: hipertensão arterial, diabetes, anemia, tabagismo, medicação anticoagulante, abuso de drogas, etilismo, placenta prévia e deslocamento prévio de placenta. A insuficiência placentária geralmente não é considerada como risco de vida para a mãe, no



entanto, na presença de hipertensão ou diabetes, aumenta risco de sangramento, contrações vaginais, descolamento prematuro da placenta e trabalho de parto prematuro.

De acordo com *American College of Obstetrics & Gynecology*<sup>27</sup>, 40% das crianças que apresentaram malformações foram afetadas pela insuficiência placentária de início precoce. Segundo FEBRASGO<sup>6</sup> a dificuldade do diagnóstico se dá em função de não haver sintomatologia específica na grávida. Pode ser rastreado através do exame de ultrassonografia o tamanho da placenta, tamanho do feto e os níveis de alfa-fetoproteína no sangue da grávida, deve ser exame de rotina nas hipertensas e diabéticas.

Quanto a placenta prévia, ou placenta de baixa inserção, geralmente a placenta está fixada na parede uterina cobrindo parcial ou totalmente o cérvix uterino, no segmento inferior do útero, a partir da 22ª semana de gestação. A placenta prévia ocorre em 3/6:1.000. Incide em 0,3% a 0,5% das gestações. O sangramento vaginal pode ser um dos sintomas conforme a parte inferior do útero estica, na segunda metade da gravidez, a placenta pode se deslocar, provocando hemorragia ou sangramento<sup>6</sup>.

A placenta prévia é caracterizada por um sangramento vaginal indolor, geralmente ocorre no início do terceiro semestre, mas pode ocorrer antes. A hemorragia representa risco de vida tanto para a grávida quanto para o feto. Se o sangramento não puder ser contido ou se a mulher entrar em trabalho de parto prematuro, o parto deve ser por cesárea, mesmo que prematuro. Sua ocorrência geralmente se dá pelo formato anormal do útero, muitas gestações anteriores e gestações múltiplas, cicatrizes uterinas, geralmente mulheres tabagistas e gravidez em idade avançada<sup>6</sup>. Apesar da condição de possível é fácil diagnóstico precoce, no presente estudo não foi possível identificar a incidência devido a falta de registro.

Outra condição de alto risco é a Corioamnionite (infecção interna da membrana ovulatória), na sua ocorrência a conduta é sempre interrupção da gestação. O estudo de Machado *et al.*,<sup>28</sup> aponta correlações negativas em todos os parâmetros fetais e no grau de corioamnionite, sendo significativo em relação ao peso, comprimento, perímetro torácico e

Apgar no primeiro e no quinto minutos, demonstrando que o alto grau de corioamnionite é acompanhado por piora desses parâmetros fetais. O infiltrado inflamatório na placenta pode ser um dos responsáveis por prejuízos às funções placentárias relacionadas ao fornecimento de substâncias necessárias ao crescimento e à oxigenação fetal, levando à redução do peso. Ademais, no estudo de Machado *et al.*,<sup>28</sup> a maioria dos casos de óbito perinatal estava relacionada ao infiltrado inflamatório na placenta, sem associação com intercorrências maternas que pudessem justificar a perda fetal.

Além de todas essas condições clínicas, o uso abusivo de drogas ilícitas e do tabagismo pela mulher e continuada durante a gravidez, continua sendo grande problema de saúde pública, além de que a exposição da gestante às drogas pode levar ao comprometimento irreversível da integridade do binômio materno-fetal, tanto a nicotina quanto a cocaína são capazes de produzir episódios de insuficiência placentária e de hipóxia fetal, crescimento intrauterino restrito, baixo peso ao nascimento, parto prematuro, aborto espontâneo e até malformações<sup>29</sup>.

Freire *et al.*,<sup>30</sup> acrescentam que o alcoolismo e o tabagismo durante a gravidez são de grande ocorrência na população brasileira e que a assistência ao pré-natal também é bem realizada. A dificuldade está em como abordar as gestantes em relação aos malefícios que o uso das drogas pode trazer para o binômio. A associação do tabaco com a gravidez é um dos fatores relevantes que contribuem para baixo peso do bebê ao nascer e parto pré-termo. O presente estudo não analisou estas variáveis.

GherPELLI<sup>31</sup> afirmou que o parto prematuro não é uma condição normal, mas que sua ocorrência tem-se tornado cada vez alta ao longo dos anos. Além do que, a prematuridade é um dos fatores de risco para a ocorrência de injúria cerebral, em função da imaturidade dos sistemas<sup>32</sup>. As injúrias cerebrais mais frequentes têm fator etiológico a hipoxemia<sup>31</sup> e a hiperbilirrubinemia<sup>33</sup>, sendo este fator um dos maiores desafios na atualidade.

#### Limitações do estudo

A limitação do presente estudo se deu pelo fato do diagnóstico elevado de trabalho de



parto prematuro de causa idiopática (46%) o que prejudicou a identificação da incidência de alguns fatores de risco uterinos. Outra limitação foi não encontrar na literatura trabalho semelhante para discussão de todas as variáveis estudadas principalmente as relacionadas com a testagem de todos os reflexos primitivos e reações arcaicas de endireitamento, pelo menos até 40 semanas de idade corrigida.

## 5. CONCLUSÃO

O presente estudo investigou a prevalência dos fatores de risco das gestantes no Município de Petrópolis para o parto prematuro foi identificado a prevalência da infecção do tracto urinário, oligodramnia, rompimento prematuro da membrana ovulatória, descolamento prematuro da placenta, primeiro filho, adramnia, eclampsia, doença hipertensiva específica da gravidez, o que mais chama atenção é a prevalência de 46% com diagnóstico de parto prematuro idiopático? Destes 25% dos RNPT apresentaram reflexos primitivos anormais, igual a paralisia cerebral. Então a atenção primária a saúde materno-fetal deve ser repensada na questão da prevenção do parto prematuro, com isto um olhar para a mulher deve ser debruçado com o objetivo de identificar os fatores de risco que ela está exposta, além disso, deve-se buscar o controle dos fatores pré-existentes. Assim como, refletir sobre a real possibilidade de se utilizar os conceitos da atenção primária que podem e devem ser empregados na assistência pré, peri e neonatal. Com base nestes fatores deve-se oferecer uma atenção diferenciada na assistência, principalmente a grávida de risco, prevenindo ou minimizando assim as intercorrências que podem acometer o binômio materno-fetal. Percebe-se que o olhar da atenção básica a saúde ainda é dicotimizado para a mulher e para o feto/recém-nato, quando o olhar deve se para o binômio.

## REFERÊNCIAS

1. Organização Mundial da Saúde (2012). Brasil-esta-entre-os-dez-paises-com-o-maior-numero-de-partos-prematurados-aponta. Acesso em: 20 de setembro. 2015.
2. Girolami, G. & Campbell, S. Efficacy of a Neuro-Developmental Treatment Program to

Improve Motor Control in Infants Born Prematurely. *Pediatric Physical Therapy*. 1994;6:175-184.

3. Bennett, FC. Resultados do desenvolvimento. In: Macdonald, MG; Mullett, MD; Seshia, MMK. (Ed.). *Avery neonatologia: fisiopatologia e tratamento do recém-nascido*. Tradução de: Marcio Moacyr de Vasconcelos e Patricia Lydie Vouex. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007. p:1503-1521.

4. Segre, CA. Programa de assistência perinatal. In: Segre, CA; Santoro JR, M. (Ed.). *Pediatria: diretrizes básicas e orientação de serviços*. São Paulo: Sarvier, 2001. p.5-43.

5. Bear, LM. Early identification of infants at risk for developmental disabilities. *Pediatr Clin North Am*, 2004;51(3):685-701.

6. FEBRASGO (Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia). *Manual de Orientação Gestação de Alto Risco*, 2011; 220p.

7. Mello, RR. Valores de predição da avaliação neurológica neonatal pelo método de Dubowitz e Dubowitz e da ultrassonografia cerebral, em relação ao desenvolvimento de prematuros de muito baixo peso. Dissertação de Mestrado em Saúde da Criança do Instituto Fernandes Figueira da Fundação Oswaldo Cruz. Orientador: José Maria de Andrade Lopes, 1996; 116p.

8. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde - Departamento de Ações Programáticas Estratégicas: Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Mulher - Princípios e Diretrizes. 2004, [bvsms.saude.gov.br/bvs/.../assistencia\\_integral\\_saude\\_mulher.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/.../assistencia_integral_saude_mulher.pdf). Acessado em: 05/07/2015.

9. Saab Neto JA, Silveira SK. Infecção do trato urinário. *Manual de rotinas de ginecologia e obstetrícia da Maternidade Carmela Dutra*. 2 ed. Florianópolis, 2009.

10. Landy, HJ. O impacto das doenças maternas no recém-nascido. In: Mac Donald, MG.; Mullett, MD; Seshia, MMK. *A neonatologia: fisiopatologia e tratamento do recém-nascido*.



Tradução de: Marcio Moacyr de Vasconcelos e Patrícia Lydie Voeux. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007:184-203.

11.Madi, JM; Morais, EN; Araújo, BF; Rombaldi, RL; Madi, SRC; Ártico, L; Machado, NA. Oligodramnia sem rotura das membranas amnióticas: resultados perinatais. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2005;27(2):75-9.

12.Santos-Leal, E; Vidart Aragon JA, Coronado-Martin P, Herraiz-Martinez MA, Odent MR. (dezembro 2006). "Premature Rupture of Membranes and Madrid Terrorist Attack". *Birth* 33: 341.

13.Han, TR; Bang, MS; LIM, JY; Yoon, BH; Kim, IW. Risk factors of cerebral palsy in preterm infants. *Am J Phys Med Rehabil.* 2002;81(4):297-303.

14.Bregman, J. Developmental outcome in very low birthweight infants: current status and future trends. *Pediatr Clin North Am,* 1998;45(3):673-690.

15.Cardoso, AL. Desnutrição e sistema nervoso central. In: Diament, A.; Cypel, S.(Coord. Ed.). *Neurologia infantil.* 4.ed. São Paulo: Atheneu, 2005;(2):1325-1334.

16.Araújo, ATC. Desenvolvimento motor de crianças prematuras internadas em unidade de neonatologia. Recife. Dissertação (Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente) – Programa de Pós-Graduação em Saúde da criança e do adolescente, Universidade Federal de Pernambuco, 2010, 103p.

17.Oliver, KA. Prematuridade como fator de risco no desenvolvimento Motor e cognitivo avaliados com 1 e 2 anos de idade. Curitiba, 2010. 194f. Dissertação (Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente) – Programa de Pós-Graduação em Saúde da criança e do adolescente, área de concentração em Neonatologia. Universidade Federal do Paraná, 2010.

18.Dubowitz LMS, Dubowitz V, Mercuri E. *The Neurological Assessment of the Preterm and Full term Newborn Infant.* London: 2ª edition. Mac Keith Press: Cambridge; 1981.

19.Gonçalves, Céu MP. Reflexos primitivos e reações arcaicas de endireitamento preditivos de injúria cerebral em recém-nascidos prematuros com idade corrigida de 35 semanas. Tese de doutorado em Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Departamento de Saúde da Criança e Adolescente. Orientadoras: Dra. Márcia Gonçalves Ribeiro e Dra. Maria Amélia C. Sayeg Campos Porto, 2014, 138p.

20.World Health Organization. *The prevalence of anaemia in women: a tabulation of available information.* 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 1992.

21.Puolakka J, Janne O, Pakarinen A, Vihko R. Serum ferritin as a measure of stores during and after normal pregnancy with and without iron supplements. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1980;95(suppl):43-51.

22.Murphy JF, O'riordan J, Newcombe RJ, Coles EC, Pearson Jf. Relation of hemoglobin levels in first and second trimesters to outcome of pregnancy. *Lancet* 1986;1:992-5.

23.Klebanoff, MA, Shiono PH, Selby JV, Trachtenberg AI, Graubard BI. Anemia and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:59-63.

24.Rugolo, LMS. Crescimento e desenvolvimento a longo prazo do prematuro extremo. *J Pediatr (Rio J),* 2005;81(1 Supl.):S101-S110.

25.Kliegman, RM. Medicina fetal e neonatologia. In: Behrman, R.E.; Kliegman, R.M. *Nelson princípios de pediatria.* Tradução de: Marcio Moacyr de Vasconcelos. 4ª.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004:165-230.

26.Leone, CR. Recém-nascido pré-termo tardio: riscos e cuidados. In: Procianoy, RS; Leone, CR. (Ed.). *Programa de Atualização em Neonatologia (PRORN),* Porto Alegre, 2008;5(4):9-26.

27.Acog Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. *ACOG practice bulletin. Diagnosis*



and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol.* 2002;99(1):159-67.

28.Machado JR, Rocha LP, Barrilari SEG, Pucci KRM, Reis MAD, Castro ECC, Corrêa RRM. Influência das intercorrências maternas e fetais nos diferentes graus de corioamnionite. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2012;34(4):153-7

29.Bastos MS; Bornia ECS. Uso de nicotina e/ou cocaína durante a gestação e suas consequências no desenvolvimento fetal e neonatal. VI Encontro Internacional de Produção Científica Cesumar 27 a 30 de outubro de 2009.

30.Freire, K; Padilha, PC; Saunders C. Fatores associados ao uso de álcool e cigarro na gestação. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2009;31(7):335-41

31.Gherpelli, JLD. Desenvolvimento neuropsicomotor do Recém-nascido de muito baixo peso. In: Procianoy, RS; Leone, CR. (Ed.). Programa de Atualização em Neonatologia (PRORN), Porto Alegre, 2007; Ciclo 4, módulo 3, p:143-162.

32.Medsi, CJP & Stark, AR. Manual de Neonatologia, 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000, 810p.

33.Maisels, MJ; Watchko, JF; Bhutani, VK; Stevenson, DK. An approach to the management of hyperbilirubinemia in the preterm infant less than 35 weeks of gestation. *Journal of Perinatology.* 2012;32:660–664.