

Mortalidade neonatal precoce em recém-nascido com peso de nascimento menor ou igual a 1500 g: fatores de risco e prevenção

Glória Maria B. S. Bacelar,^{1,*} José Luiz M.B. Duarte²

Resumo

Em uma perspectiva mundial, nascem em torno de 15 milhões de RN prematuros (<37 semanas) por ano, com crescente aumento dessa taxa nas duas últimas décadas em quase todos os países que dispõem de dados confiáveis. As complicações do parto prematuro são as principais causas e o maior fator de risco para morte neonatal. Embora a mortalidade neonatal tenha diminuído nestes últimos anos, ainda se mantém como um importante problema de saúde pública mundial. Comparados com os recém-nascidos a termo, os prematuros têm maior instabilidade térmica, desconforto respiratório, infecções, apneia, hipoglicemia, icterícia, convulsões, dificuldade de iniciar dieta, e enterocolite necrotizante. A taxa de mortalidade neonatal é inversamente proporcional à idade gestacional e ao peso ao nascimento. O objetivo deste artigo é chamar atenção para os fatores de risco e sua prevenção. O risco da mortalidade neonatal precoce nos prematuros com peso ao nascer ≤ 1500 gramas está associado com vários fatores maternos, obstétricos e neonatais, alguns deles evitáveis. São necessárias mais campanhas para acompanhamento pré-natal e que abordem o risco da gestação em adolescentes, assim como a estimulação à formação continuada e a introdução das novas diretrizes de reanimação neonatal nos cursos de medicina e enfermagem.

Descritores: Mortalidade neonatal precoce; Recém-nascido de muito baixo peso; Fatores de risco.

Abstract

Early mortality in newborn with born weight ≤ 1500 g: risk factors and prevention

Around 15 million premature infants (<37 weeks) are born each year worldwide, with increasing this rate in the last two decades in almost all countries with reliable data. The complications of preterm birth are the main causes and the greatest risk factor for neonatal death. Although neonatal mortality has decreased in recent years, it remains as an important problem of public health worldwide. Compared with newborns at term, premature infants have higher thermal instability, respiratory distress, infection, apnea, hypoglycemia, jaundice, seizures, difficulty initiating diet, and necrotizing enterocolitis. The neonatal mortality rate is inversely related to gestational age and birth weight. The objective of this article is to draw attention to the risk factors and prevention. The risk of early neonatal mortality in preterm infants with born weight ≤ 1500 grams is associated with several maternal, obstetric and

1. Núcleo Perinatal. Hospital Universitário Pedro Ernesto. Rio de Janeiro, Brasil.

2. Unidade Docente Assistencial de Pediatria, Unidade Neonatal. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Brasil.

*Endereço para correspondência:

Rua Santa Clara, 356, apto. 1002.

Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

E-mail: gloria_bacelar@uol.com.br

Revista HUPE, Rio de Janeiro, 2016;15(2):170-176

doi: 10.12957/rhupe.2016.28243

Recebido em 24/04/2016. Aprovado em 07/08/2016.

neonatal factors, some of them preventable. More campaigns are needed for prenatal monitoring and addressing the risk of pregnancy in adolescents, as well as stimulation to continuing education and the introduction of new neonatal resuscitation guidelines in medical and nursing courses.

Keywords: Early neonatal mortality; Very low birth weight; Risk factors.

Resumen

Mortalidad precoz en recién nacido con peso al nacer ≤ 1.500 g: factores de riesgo y prevención

En nivel mundial, cerca de 15 millones de niños prematuros (<37 semanas) nacen cada año, con creciente aumento de esta tasa en las dos últimas décadas en casi todos los países que disponen de datos fiables. Las complicaciones del parto prematuro son las principales causas y el mayor factor de riesgo de muerte neonatal. Aunque la mortalidad neonatal ha disminuido en los últimos años, aún es un importante problema de salud pública en todo el mundo. En comparación con los recién nacidos a término, los bebés prematuros tienen mayor inestabilidad térmica, dificultad respiratoria, infección, apnea, hipoglucemia, ictericia, convulsiones, dificultad para iniciar la dieta y la enterocolitis necrotizante. La tasa de mortalidad neonatal está inversamente relacionada con la edad gestacional y el peso al nacer. El propósito de este artículo es el de llamar la atención sobre los factores de riesgo y prevención. El riesgo de mortalidad neonatal precoz en los recién nacidos prematuros con peso al nacimiento ≤ 1500 gramos se asocia con varios factores maternos, obstétricos y neonatales, algunas de éstos pueden prevenirse. Se necesitan más campañas de cuidados prenatales y abordar el riesgo de

embarazo en adolescentes. Así como la estimulación de la formación continua y la introducción de nuevas directrices de reanimación neonatal en los cursos de medicina y enfermería.

Introdução

Apesar da progressiva queda da mortalidade infantil, ainda há muito a ser feito para se alcançar a 4ª meta dos Objetivos de Desenvolvimento do Milênio (ODM), definida como a redução em dois terços da mortalidade em crianças menores que cinco anos de 1990 até 2015 (ONU 2000).

A última década vem mostrando uma redução anual de 2,5% na mortalidade infantil, mas somente 2,1% de redução na mortalidade neonatal, que corresponde, nos dias atuais, a 40% de todos os óbitos na referida faixa etária. Considerando uma estimativa de 2,6 milhões de natimortos ou óbitos nas primeiras horas de vida que ocorrem no mundo a cada ano, mais de 40% são relacionadas ao parto. Enquanto há uma expectativa da redução da taxa de mortalidade infantil resultante da implementação efetiva e disseminada de vacinação e terapia oral de reidratação, o óbito neonatal parece aumentar de forma proporcional.^{1,2,3}

A sobrevivência no período perinatal está intimamente ligada à qualidade do cuidado materno e do recém-nascido (RN) durante a gestação, no trabalho de parto e no período pós-parto que depende da estrutura de atendimento neonatal.^{3,4,5}

Fatores de risco para o natimorto ou óbito precoce em recém-nascidos prematuros (RNPT) incluem pequeno intervalo entre as gestações, baixo nível socioeconômico e educacional materno, ausência de pré-natal, história prévia de natimorto, tabagismo, gestações múltiplas, obesidade, hipertensão arterial, diabetes, infecção pelo HIV, crescimento intrauterino retardado.^{2,6}

Uma intervenção intraparto, como a indicação de uma cesariana por causa obstétrica e não eletiva, pode também reduzir tanto o número de natimortos quanto a mortalidade neonatal precoce. Em torno de 85% dos óbitos neonatais podem ser atribuídos a complicações da prematuridade, infecções, causas relacionadas intraparto, como descolamento prematuro de placenta, eclâmpsia e pré-eclâmpsia.^{2,7-14}

A obtenção do êxito para a meta traçada pelos ODM depende de uma ampla cobertura de intervenções baseadas em evidências a fim de prevenir os partos prematuros e melhorar a sobrevivência destes neonatos. Entender e melhorar os dados atuais e priorizar as ações já é um bom caminho para o progresso.^{13,15} Este artigo tem como

Palabras clave: Mortalidad neonatal precoz; Bebé, muy bajo peso al nacimiento; Factores de riesgo.

principal objetivo discutir os principais fatores de risco relacionados à morbimortalidade neonatal precoce e abordar aspectos relevantes na sua prevenção.

Epidemiologia

A taxa de nascimento de prematuros é definida como percentagem de RN que nascem antes de 37 semanas completas de gestação. Para melhorar a especificidade pode-se subdividir em prematuro tardio (34-36 semanas e 6 dias), muito prematuro (de 28 semanas até 33 semanas e 6 dias) e prematuro extremo (< 28 semanas).

Estima-se que nascem cerca de 13 milhões de RNPT a cada ano no mundo.¹⁶ Entretanto, este percentual pode estar subestimado, uma vez que 95% dos nascimentos no mundo ocorrem em países com registro de nascimento incompleto. Sessenta milhões de nascimentos ocorrem fora do hospital com pouca ou nenhuma informação sobre peso ao nascimento, idade gestacional ou mesmo presença de natimortos. Em áreas mais pobres os RN muito prematuros provavelmente não têm registro de nascimento, o acesso é limitado às unidades de tratamento intensivo neonatal ou são classificados como natimortos mesmo que tenham nascido vivos.¹⁷

No Brasil, a mortalidade neonatal tem se configurado como crescente preocupação para a saúde pública desde os anos 90, quando passou a ser o principal componente da mortalidade infantil, em decorrência da redução mais acentuada da mortalidade pós-natal, em concordância com a Organização Mundial da Saúde (OMS). Sabe-se que à medida que são reduzidas as mortes no período neonatal tardio, há uma concentração de óbitos na primeira semana e predominantemente nas primeiras horas de vida.^{4,18,19}

Parto prematuro: classificação

O parto prematuro é geralmente classificado como indicado ou espontâneo. O parto prematuro indicado está mais relacionado à doença hipertensiva materna, hemorragia vaginal e comprometimento fetal agudo ou crônico caracterizado pelo sofrimento fetal e crescimento intrauterino retardado. Cerca de dois terços dos partos prematuros são espontâneos como na ruptura prematura de membranas, na insuficiência

istmocervical e na hiperdistensão uterina, como na gestação múltipla.

Segundo a OMS, gestantes com infecção pelo HIV, pielonefrite, sepse, e outras infecções sistêmicas têm risco sete vezes maior de apresentarem complicações obstétricas e risco quatro vezes maior de mortalidade perinatal, além da chance de o parto prematuro aumentar em três vezes.²⁰ Os RN prematuros têm maior risco de instabilidade térmica, desconforto respiratório, infecções, apneia, hipoglicemia, convulsão, icterícia, kernicterus, dificuldade de iniciar dieta e enterocolite necrotizante.²¹ A taxa de mortalidade aumenta de forma proporcional à diminuição da idade gestacional, desde que haja diminuição também do peso de nascimento e é mais elevada entre os RN com idade gestacional < 32 semanas.¹⁵

Fatores de risco e agravantes

Doença hipertensiva materna

Os dados na literatura mostram a hipertensão arterial na gestação como uma das maiores causas de mortalidade e morbidade perinatal, apesar dos avanços consideráveis no tratamento dessas síndromes na gravidez nas últimas décadas, e representa, ainda, importante causa de prematuridade. Com muita frequência, há dados conflitantes na literatura sobre os efeitos da prematuridade nessa situação clínica. Muitos autores têm sugerido que os RNPT das gestantes com síndromes hipertensivas evoluem com pior prognóstico perinatal, quando comparados a controles com similar idade gestacional. Outros sugerem que o prognóstico perinatal depende da idade gestacional e do peso fetal. Além disso, na maioria dos casos, há falha na distinção entre as diferentes variáveis maternas e fetais, tais como na restrição de crescimento intrauterino e as diferentes formas de hipertensão.

Infecções

A infecção da cavidade amniótica pode ocorrer pela via transplacentária, durante um procedimento invasivo ou por via ascendente, sendo esta última, a mais frequente e talvez o mecanismo mais importante que leva ao parto prematuro pela ativação do sistema autoimune. Os micro-organismos levam à liberação de citocinas inflamatórias, como a interleucina 8, interleucina-1-beta e fator de necrose tumoral (TNF-alfa). As endotoxinas microbianas e as citocinas pró-inflamatórias estimulam a produção de prostaglandinas e outros mediadores inflamatórios, e também enzimas de

degradação da matrix. As prostaglandinas estimulam a contratilidade uterina, ao passo que a degradação da matrix extracelular na membrana fetal leva à ruptura prematura de membranas.^{11,22} Clinicamente, a corioamnionite, segundo os critérios de Gibbs, apresenta-se com febre, leucorreia, útero doloroso à palpação, taquicardia fetal ou materna e líquido amniótico com odor fétido.²³

Em uma visão global, a infecção é a causa mais importante e potencialmente evitável de parto prematuro. As infecções intrauterinas são responsáveis por mais de 50% dos partos dos prematuros extremos com menos de 28 semanas de gestação, em uma faixa na qual tanto a mortalidade quanto a morbidade são altas e refratárias à terapia convencional com agentes tocolíticos. Estudos observacionais mostram uma associação entre infecção do trato urinário, vaginose bacterianas e doença periodôntica tanto com parto prematuro quanto com baixo peso ao nascer.³ Em relação às infecções congênitas, a sífilis causada pelo *Treponema pallidum*, produz uma vilite e uma arterite obliterante o que leva a uma lesão grave na placenta estando associada com natimortalidade e parto prematuro. A sífilis primária e secundária na gestação leva a uma infecção no feto em praticamente todos os casos, com cerca de 30% a 50% das gestações resultando em natimortalidade ou mortalidade neonatal precoce.^{12,15}

Tabagismo

Os efeitos prejudiciais do tabagismo durante a gestação são bem estabelecidos. O tabaco aumenta o risco de parto prematuro em até duas vezes, provavelmente associado à resposta inflamatória sistêmica. Existem mais de 3.000 substâncias químicas no cigarro e, na maioria deles, seus efeitos biológicos são desconhecidos. Entretanto, sabe-se que tanto a nicotina quanto o monóxido de carbono são potentes vasoconstrictores, produzem danos à placenta e diminuem o fluxo sanguíneo uteroplacentário, além de apresentarem associação com natimortalidade e restrição de crescimento intrauterino.^{14,24} A cocaína e a heroína também têm sido associadas com parto prematuro em diversos estudos.¹¹

Aspectos preventivos

Intervenções para reduzir a morbidade e mortalidade relacionada ao nascimento prematuro podem ser classificadas como: primárias (quando diretamente relacionadas às mulheres antes ou durante a gestação a fim de prevenir ou reduzir os riscos); secundárias (cujos objetivos são eliminar ou reduzir os riscos em mulheres com fatores de risco conhecidos); ou terciárias (quando

realizadas após o trabalho de parto iniciado, com o objetivo de prevenir o parto prematuro ou melhorar as condições de sobrevivência deste prematuro).²⁵

Muitas das intervenções obstétricas para reduzir a morbidade e mortalidade dos RNPT são classificadas como terciárias, por exemplo, a regionalização do cuidado perinatal, o tratamento com agentes tocolíticos, o uso de corticoide antenatal, a administração de antibióticos no periparto e, ainda, o momento ideal para indicação deste nascimento prematuro. Estas medidas têm como objetivo prolongar a gestação no intuito de promover a maturação, mesmo que o feto ainda fique exposto, muitas vezes, a um meio intrauterino prejudicial. Uma prevenção secundária necessita de identificação e redução do risco, ambos com uma abordagem difícil. Em nosso meio ainda é alta a falta de acompanhamento do pré-natal. Esforços para uma prevenção primária foram amplamente adotados na Europa e não seguidos pelos Estados Unidos (EUA) provavelmente por fatores demográficos, políticos e sociais.²⁵

O incentivo à realização do pré-natal tem sido considerado como um meio de reduzir a prematuridade, porque na ausência de pré-natal a taxa de prematuros é mais elevada do que nas gestações com pré-natal. Quando há o acompanhamento, faz-se um maior controle das patologias associadas ao parto prematuro, como o diabetes, hipertensão arterial crônica, definida como pressão arterial > 140/90 mmHg antes de 20 semanas de gestação, e da hipertensão arterial específica da gestação ou pré-eclâmpsia, que em geral se instala a partir da vigésima semana de gestação e caracteriza-se por apresentar hipertensão arterial, edema principalmente em membros inferiores e proteinúria. Exames de laboratório para rastreamento de infecção congênita e exames de imagem, como ultrassom, também poderão auxiliar na prevenção deste parto precoce.²⁰

Medidas de proteção ao prematuro

Farmacológicas

O uso da progesterona tem sido proposto para prevenir a recorrência de parto prematuro. Os possíveis mecanismos incluem: ação anti-inflamatória, antagonista da ocitocina (produzindo um relaxamento na musculatura lisa) e manutenção da integridade cervical.

A administração de corticoide antenatal na gestante reduz a morbidade e mortalidade neonatal devido à melhora do desconforto respiratório, hemorragia intraventricular, enterocolite necrotizante e persistência

do canal arterial. No pulmão, o corticoide promove a síntese do surfactante, aumento da complacência pulmonar, reduz a permeabilidade vascular o que geralmente melhora a resposta pós-natal ao tratamento com surfactante. Um único curso consiste tanto em duas doses de 12 mg de betametasona via intramuscular com intervalo de 24 horas, ou quatro doses de 6 mg de dexametasona via intramuscular a cada 12 horas. A duração dos efeitos benéficos no feto é incerta. Estudos sugerem que repetidas doses podem conferir um pequeno efeito benéfico para o feto, enquanto múltiplos cursos podem reduzir o crescimento fetal. De modo geral, limita-se o corticoide antenatal a um único curso quando há risco de parto prematuro após 24 semanas.^{25,26}

O uso de drogas tocolíticas tem o objetivo de prolongar o parto em gestantes com risco de parto prematuro, em especial naqueles sem causa aparente e por ruptura prematura de membranas. O uso racional destas drogas é por 48 horas, de forma a proporcionar tempo de transferência para uma unidade especializada e a administração de corticoide, reduzindo a morbidade e mortalidade. Nenhum estudo demonstrou que o uso de drogas tocolíticas reduz a taxa de prematuros.²⁵

A instituição da prescrição de antibióticos em todas as mães com ameaça de parto prematuro para prevenir infecção pelo *Streptococcus* do grupo B é recomendada em função de este prematuro ter um risco maior de infecção. Nos EUA, observou-se queda na taxa de infecção e da mortalidade desde que esta estratégia foi adotada.²⁷ O efeito benéfico do tratamento com antibiótico está bem estabelecido em dois ensaios clínicos nos quais a profilaxia em ruptura de membrana amniótica maior que 18 horas antes do parto reduz a taxa de corioamnionite e a frequência da morbidade neonatal.

Atendimento ao prematuro na sala de parto

No atendimento do prematuro na sala de parto, a necessidade de ventilação com pressão positiva e de manobras avançadas de reanimação, definidas como intubação e/ou massagem cardíaca e/ou uso de medicação, é bastante frequente, em especial naqueles de muito baixo peso. A elevada necessidade de ajuda para se iniciar a respiração efetiva, ou seja, efetuar a transição para o ambiente extrauterino e de reanimação propriamente dita nos neonatos pré-termo se deve, de modo geral, à sua imaturidade global sob o aspecto anatômico e fisiológico. Assim, tais pacientes têm propensão à perda de calor por apresentarem pele fina, pouco queratinizada, com escasso tecido adiposo subcutâneo e peso relativamente baixo em relação à

grande superfície corporal, existindo ainda a perda de calor central do sistema venoso a partir do seio cavenoso, localizado logo abaixo da fontanela bregmática não ossificada. A respiração logo após o nascimento é pouco efetiva, uma vez que há imaturidade estrutural dos pulmões, do sistema surfactante, da musculatura e da caixa torácica, acompanhada do sistema nervoso central responsável pelo controle do ritmo respiratório. A transição cardiocirculatória tem como obstáculo a dificuldade de adaptação volêmica, com propensão à hipotensão, e fragilidade capilar, que facilita o extravasamento sanguíneo. Dentre outras dificuldades adaptativas do recém-nascido prematuro, destaca-se ainda sua suscetibilidade aumentada ao estresse oxidativo e às infecções, o que facilita o aparecimento de morbidades que contribuem para a mortalidade neonatal desse grupo de pacientes.^{28,29}

Administração de surfactante

O uso do surfactante como tratamento de resgate administrado nas primeiras duas horas de vida, quando comparado com a sua administração tardia está associada a uma diminuição da mortalidade neonatal, doença pulmonar crônica e mortalidade com 36 semanas de idade corrigida.³⁰ A aplicação de mais de duas doses de surfactante nos recém-nascidos prematuros parece ter um efeito mais benéfico que uma única dose para prevenir ou tratar a síndrome do desconforto respiratório.³¹ O uso do corticoide antenatal demonstrou um sinergismo importante com a reposição do surfactante. Logo, se for possível uma boa cobertura com o corticoide antenatal, ao receberem surfactante, é bem provável que poucos prematuros necessitem de intubação em vista de uma melhora em sua evolução clínica.^{12,32}

O aumento da taxa de sobrevivência dos RN de muito baixo peso, os menores de 1500 g, ocorreu em paralelo a uma melhora no cuidado pré-natal, obstétrico e neonatal. Pesquisas da Neonatal Research Network sugerem que os países desenvolvidos chegaram a um platô na taxa de sobrevivência com o aumento do uso de corticoide antenatal, tratamento com antibiótico nos casos de amniorrhex prematura e tratamento com surfactante precoce.³³ Logo, é de se esperar que países mais ricos apresentem taxas de mortalidade neonatal precoce e tardia inferiores às de países nos quais a atenção à saúde é mais precária. Desse modo, a frequência de prematuridade é maior nos países mais pobres devido às condições mais precárias de saúde da gestante. O parto prematuro é o determinante mais importante da mortalidade infantil nos países desenvolvidos. Para os

partos hospitalares dos países em desenvolvimento, a prematuridade também é o principal determinante da morbidade e mortalidade neonatal.³⁴

Estratégias de Saúde Pública

A redução na mortalidade do prematuro nos países desenvolvidos foi alcançada devido a melhora no cuidado e a mudanças nas políticas de saúde. No trabalho “Born Too Soon”, o objetivo é reduzir em 50% a mortalidade do prematuro até 2025, com base na redução histórica dessa taxa nos EUA e no Reino Unido e com a implantação de intervenções viáveis com o projeto canguru e o corticoide antenatal em países em desenvolvimento ou subdesenvolvidos.¹³

Em nível local, uma política pública de saúde implantada em 2012, a “Cegonha Carioca” (Programa Cegonha Carioca 2012), contribuiu para a redução de um grande problema que era a “peregrinação das gestantes” pelas maternidades à procura de vagas. Por meio deste projeto todas as gestantes que fazem o pré-natal em unidade pública de saúde no município do Rio de Janeiro são informadas, antes do parto, em qual maternidade terão seus bebês e têm a oportunidade de visitar o local com antecedência. Além disso, as gestantes que fazem o pré-natal podem ser referenciadas para continuar o seguimento em um local onde possam acompanhar a gestação de maior complexidade e, ao entrar em trabalho de parto, ambulâncias fazem a remoção de suas residências e as encaminham até a maternidade de referência.

O monitoramento do perfil da população de mulheres em idade fértil e do cuidado perinatal em nível hospitalar e em rede, utilizando informação confiável, coletando e armazenando adequadamente e que contemple indicadores essenciais à assistência perinatal básica é estratégia fundamental para a implementação de intervenções efetivas, visando a práticas clínicas potencialmente melhores.

O Brasil apresentou uma redução de 50% da taxa de mortalidade em menores de 5 anos no período de 2000 a 2015, com uma queda de 32 para 16 por mil nascidos vivos. Já com relação à taxa de mortalidade neonatal, a redução foi de 24 para 9 por mil nascidos vivos no período de 1990 a 2015. Apesar desta redução, os números ainda continuam muito acima daqueles de países como Alemanha, Austrália, Canadá, Dinamarca, Noruega, Espanha, Portugal e Estados Unidos, que estão em torno de 2 a 4 por mil nascidos vivos, e países latino americanos como Argentina e Chile, que apresentam taxas de 6 e 5 por mil, respectivamente.^{35,36}

Conclusão

Crítérios de seleção para intervenção obstétrica e neonatal devem ser sistematicamente identificados e avaliados a fim de proporcionar um aumento na taxa de sobrevivência de prematuros.

Apesar dos avanços no cuidado da gestante e do RN, é importante que continuemos a identificar características associadas com a mortalidade precoce e desenvolver mais o conhecimento da etiologia do prematuro.

A introdução das boas práticas em ressuscitação do prematuro como, por exemplo, o CPAP na sala de parto trazem inúmeros benefícios, como a redução da necessidade de intubação orotraqueal e massagem cardíaca, assim como de processos invasivos; evita a hipotermia, diminui a ocorrência de infecção, de dieta parenteral e enteral precoce. A consequência da adoção dessas práticas é a diminuição da mortalidade precoce, atingindo o objetivo primordial: uma internação menos prolongada e também um prematuro com menos sequelas e comorbidades do que em décadas passadas.

Referências

1. Ngoc NTN, Meriardi M, Abdel-Aleem H, et al. Causes of stillbirths and early deaths: data from 7993 pregnancies in six developing countries. *Bull World Health Organ*, Genebra. 2006;84(9).
2. Vogel JP, Souza JP, Morisaki N, et al. WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health Research Network Maternal complications and perinatal mortality: findings of World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG*. 2014 Mar;121(Suppl.1):76-88. <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.12633>
3. Lawn JE, Kerber K, Enweronu-Laryea C, et al. 3.6 Million Neonatal Deaths- What Is Progressing and What Is Not? *Semin Perinatol*. 2010 Dec;34(6):371-386. <http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2010.09.011>
4. Lansky S, França E, Leal MC. Mortalidade perinatal e evitabilidade: revisão da literatura. *Rev. Saúde Pública*. 2002;36:756-72.
5. Leite AJM, Marcopito LF, Diniz RLP, et al. Mortes perinatais no Município de Fortaleza, Ceará; o que é possível evitar? *J Pediatr (Rio J)* 1997;388-94.
6. Flenady V, Koopmans L, Middleton P, et al. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2011;377:1331-40.
7. Matheus TJ, Macdorman MF. Infant mortality statistic from the 2004 period linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep*. 2007;55:1-32.
8. Lawn JE, Kinney MV, Black RE, et al. Newborn survival: a multi-country analysis of decade of change. *Health Policy Plan (2012)* 27 (suppl3):iii6-iii28.
9. Rego MA, França EB, Travassos AP, et al. Assessment of the profile of births and deaths in a referral hospital. *J Pediatr. (Rio J)*, Porto Alegre, Jul-Aug 2010;86(4):295-302. <http://dx.doi.org/102223/JPED2004>
10. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. Pregnancy disorders and their impact on the fetus. In: Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine: diseases of the fetus and infant. 8th ed. USA: Elsevier; 2006.
11. Goldenberg RL, Culhane JF, Iamas JD, et al. Epidemiology and causes of preterm birth. (1 of 3) *Lancet* 2008;371:75-84. [http://dx.doi.org/101016/S0140-6736\(08\)60074-4](http://dx.doi.org/101016/S0140-6736(08)60074-4)
12. Barros FC, Bhutta ZA, Batra M, et al. Global report on preterm birth and stillbirth (3 of 7): evidence for effectiveness of interventions. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2010,10(Suppl1):53,1-36. <http://dx.doi.org/101186/1471-2393-10-S1-S3>
13. Chang HH, Larson J, Blencowe H, et al. Born too soon preterm prevention analysis group. Prevention preterm births: analysis of trends and potential reduction with interventions in 39 countries with very high human development index. *Lancet*. 2013 Jan 19;381(9863):223-34. [http://dx.doi.org/101016/S040-6736\(12\)61856-X](http://dx.doi.org/101016/S040-6736(12)61856-X)
14. Shah NR, Bracken MB. A systematic review and meta-analysis of prospective studies on association between maternal cigarette smoking and preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182:465-72.
15. Simmons LE, Rubens CE, Damstadt GL, et al. Preventing preterm birth and neonatal mortality: exploring the epidemiology, causes, and interventions. *Semin Perinatol*. 2010 Dec;34(6):408-15. <http://dx.doi.org/101053/j.semperi.2010.09.005>
16. Beck S, Wojdyla D, Say L, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ*. 2010;88:31-38. <http://dx.doi.org/102471/BLT.08062554>
17. Darmstadt GL, Lee AC, Cousens S, et al. Sixty million non-facility births: Who can deliver in community settings to reduce intrapartum-related deaths? *Int J of Gynecol Obstet*. 2009(suppl)107:S89-S112. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jjgo.2009.07.010>
18. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas Públicas de Saúde. O desafio de construir e implementar políticas de saúde- Relatório de Gestão 2000-2002. Brasília: Ministério da Saúde; 2002p.173-8.
19. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Vigilância do Óbito Infantil e Fetal e do Comitê de Prevenção do Óbito Infantil e Fetal. Brasília; 2009.
20. Lumbiganon P, Laopaiboon M, Intarut N, et al. WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health Research Network. Indirect causes of severe adverse maternal outcomes: a secondary analysis of WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG*. 2014 Mar;121 Suppl 1:32-9. <http://dx.doi.org/101111/1471-0528.12647>
21. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood (3 of 3). *Lancet* 2008;371:261-69. [http://dx.doi.org/101016/S0140.6736\(08\)60136-1](http://dx.doi.org/101016/S0140.6736(08)60136-1)
22. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, et al. The preterm parturition syndrome. *Br J Obstet Gynecol*. 2006;113:17-42.
23. Margato MF, Martins GL, Passini Júnior R, et al. Previável preterm rupture of membranes: gestational and neonatal outcomes. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 Jun;285(6):1529-34. <http://dx.doi.org/10.1007/S00404-011-2179-0>
24. Lumley J, Oliver SS, Chamberlain C, et al. Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;4:CD001055.
25. Iamas JD, Romero R, Culhane JF, et al. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. (2 of 3). *Lancet*. 2008;371:164-175. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60108-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60108-7)

26. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD004454. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD00454.pub2>
27. Verani JR, Mcgee L, Schrag SJ. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease: Revised Guidelines from CDC. *MMWR Recomm Rep.* 2010;59(RR10) 1-32.
28. Hillman NH, Kallapur SG, Jobe AH. Physiology of transition from intrauterine to extrauterine life. *Clin Perinatol.* 2012;39:769-83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clp.2012.09.009>
29. Guinsburg R, De Almeida MFB, Anchieta LM. Curso de Reanimação do prematuro na Sala de parto: manual didático do instrutor. Rio de Janeiro; Sociedade Brasileira de Pediatria; 2012.
30. Yost CC, Soll RF. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(2):CD001456. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858CD001456>
31. Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012,11:CD0001456. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD00146.pub2>
32. Polin RA, Carlo WA and Committee on Fetus and Newborn. Surfactant Replacement Therapy for Preterm and Term Neonates With Respiratory Distress. *Pediatrics.* 2014;133:156-165. <http://dx.doi.org/10.1542/peds2013-3443>
33. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. 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. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2009.2959>
34. Almeida MFB, Guinsburg R, Martinez FE, et al. Fatores perinatais associados ao óbito precoce em prematuros nascidos nos centros da Rede Brasileira de Pesquisa Neonatais. *J Pediatr. (Rio J).* 2008;84(4):300-307. <http://dx.doi.org/10.1590/s0021.75572008000400004>
35. Fundo para as Nações Unidas para a Infância (UNICEF). Child mortality. Report 2015; 2015.
36. Rajaratnam JK, Marcus JR, Flaxman AD, et al. Neonatal, post-neonatal, childhood, and under-5 mortality for 187 countries, 1970-2010: a systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal 4. *Lancet.* 2010;375:1988-2008. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60703-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60703-9)