



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

MARIANA DRECHMER ROMANOWSKI

NEUTROPENIA E TROMBOCITOPENIA NEONATAIS EM FILHOS DE MÃES
PORTADORAS DE PRÉ-ECLÂMPسيا

CURITIBA

2021

MARIANA DRECHMER ROMANOWSKI

NEUTROPENIA E TROMBOCITOPENIA NEONATAIS EM FILHOS DE MÃES
PORTADORAS DE PRÉ-ECLÂMPسيا

Tese apresentada como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Saúde da Criança e do Adolescente, Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Profa. Dra. Ana Lúcia Figueiredo Sarquis

Coorientador: Prof. Dr. Dênis José Nascimento

CURITIBA

2021

Romanowski, Mariana Drechmer
Neutropenia e plaquetopenia neonatais em filhos de mães portadoras de pré-eclâmpsia [recurso eletrônico] / Mariana Drechmer Romanowski – Curitiba, 2021.
1 recurso online: PDF.

Tese (doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2021.

Orientador: Profa. Dra. Ana Lúcia Figueiredo Sarquis
Coorientador: Prof. Dr. Dênis José Nascimento

1. Pré-eclâmpsia. 2. Prematuridade. 3. Neutropenia. 4. Trombocitopenia.
I. Sarquis, Ana Lúcia Figueiredo. II. Nascimento, Dênis José. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 618.3261

Maria da Conceição Kury da Silva CRB 9/1275

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **MARIANA DRECHMER ROMANOWSKI** intitulada: **Neutropenia e Plaquetopenia Neonatais em Filhos de Mães Portadoras de Pré-Eclâmpsia**, sob orientação da Profa. Dra. ANA LÚCIA FIGUEIREDO SARQUIS, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de doutora está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 10 de Novembro de 2021.

Assinatura Eletrônica

12/11/2021 13:09:32.0

ANA LÚCIA FIGUEIREDO SARQUIS

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

11/11/2021 09:08:25.0

PAULYNE STADLER VENZON

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

10/11/2021 23:51:43.0

SHELDON RODRIGO BOTOGOSKI

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ -
CURITIBA)

Assinatura Eletrônica

11/11/2021 10:17:48.0

DENIS JOSE NASCIMENTO

Coorientador(a)

Assinatura Eletrônica

10/11/2021 11:34:57.0

RENATO TEIXEIRA SOUZA

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS -
UNICAMP)

AGRADECIMENTOS

À Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, pela oportunidade, e à Secretaria do Programa, por me auxiliar em todas as etapas do processo de doutoramento.

À Profa. Dra. Adriane Celli, à Profa. Dra. Leide Parolin Marinoni e à Profa. Dra. Mônica Nunes Lima Cat, por todo o ensinamento e atenção. Obrigada pelo grande aprendizado nas disciplinas Metodologia da Pesquisa Científica, Bioestatística e Microensino. Graças à didática primorosa e ao carinho desmedido pelos alunos, levo na mente e no coração valiosas lições. Agradeço ainda à Profa. Mônica, pelo auxílio contínuo em toda a análise estatística do estudo.

À Profa. Dra. Regina Paula Guimarães Vieira Cavalcante da Silva, à Profa. Dra. Daniela Hespanha Marinho e à colega Profa. Ma. Leniza Costa Lima Lichtvan, por tão valiosas considerações durante a etapa de qualificação da tese. Obrigada pelo carinho com que me auxiliaram nessa árdua etapa.

À revisora Andrea Bittencourt, por tanta destreza na formatação e adequação da tese às normas da UFPR.

À sempre disponível Profa. Dra. Ana Lucia Sarquis, que desde meu concurso para professor se mostrou apoiadora de minha jornada. Obrigada pelo convite para ser sua orientanda, pela paciência, pela empatia e por todo o tempo dedicado a este trabalho. A senhora me mostra que é possível equilibrar todas as funções da nossa vida.

Ao querido Prof. Dr. Dênis José Nascimento, por tão gentil e calorosamente ter aceitado a coorientação, ciente da importância da tocoginecologia para o desenvolvimento desta tese. Que prazer ter sido sua aluna na graduação e agora ter recebido sua orientação.

Aos alunos e, agora, colegas Ana Leticia Gasparotto e Ricardo Nobrega Machado, por terem se dedicado tanto a entender o projeto e ao treinamento da coleta de dados. O trabalho de vocês foi impecável.

Aos funcionários do Serviço de Arquivo Médico do CHC-UFPR, pela atenção e presteza na separação dos prontuários.

Ao meu marido, Maurício Romanowski, pela caminhada ombro a ombro, de braços dados na jornada da vida.

Aos meus filhos, Vicente, Pedro e Lúcia (cujas notícias da chegada veio junto da matrícula na pós-graduação), que me lembram todos os dias que, para ser feliz, a gente precisa fazer o outro feliz. Que bom tê-los!

Aos meus pais, Carlos e Vera Drechmer, pela oportunidade ímpar de estar aqui hoje. Graças a vocês, aprendi a alimentar as potencialidades e direcioná-las a um bem comum.

Ao meu mestre e grande amigo, Dr. Celso Charuri, que pelos bancos desta escola também passou e cujo rastro de luz procuro seguir todos os dias.

Finalmente, à causa primeira desta tese e do meu ofício: aos pacientes que me dão o privilégio e a razão de existência na face da Terra. A vocês, meu eterno agradecimento por poder servir.

RESUMO

Em recém-nascidos filhos de mães portadoras de Pré-Eclâmpsia (PE), observou-se, em vários estudos, maior prevalência de neutropenia e trombocitopenia, mesmo quando comparados a pré-termos de outras etiologias. É controversa a correlação da neutropenia nesses recém-nascidos com a prevalência de sepse ou de culturas positivas para infecção, sendo frequentes alterações hematológicas nos seus primeiros dias de vida. A trombocitopenia costuma ter resolução espontânea em cerca de dez dias, mas há casos persistentes descritos. O objetivo deste estudo foi identificar a prevalência de neutropenia e trombocitopenia em pré-termos filhos de mães portadoras de PE e comparar esses valores com os de pré-termos nascidos por outras causas, que não tenham risco aumentado para infecção, como também correlacionar a contagem de neutrófilos com a incidência de infecção, com o grau de PE apresentado pela mãe e com o desfecho perinatal global. Foram avaliados prospectivamente 109 recém-nascidos pré-termos admitidos na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) neonatal do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, divididos em Grupo Pré-Eclâmpsia (GPE), com 41 pacientes, e Grupo Outras Causas (GOC), com 68 pacientes. As mães desses pacientes foram avaliadas retrospectivamente com dados de prontuário. Observaram-se nos resultados menor idade gestacional ($p = 0,01$) e menor peso ao nascer ($p < 0,001$) no GPE. Também, os fetos de mães com PE apresentaram piores escores na avaliação de vitalidade fetal ($p < 0,001$). A contagem de neutrófilos foi significativamente inferior no GPE na primeira avaliação ($p < 0,001$), mas semelhante entre os grupos na segunda avaliação ($p = 0,12$). A contagem de plaquetas foi significativamente inferior no GPE nos dois momentos de avaliação ($p < 0,001$ e $p = 0,03$). Não se observou diferença significativa nas complicações da prematuridade entre os recém-nascidos, inclusive na prevalência de hemorragia intracraniana ($p = 0,76$) e sepse precoce e tardia ($p > 0,05$). O número de óbitos foi significativamente maior entre os recém-nascidos do GPE (12,2% v. 1,5%, $p = 0,02$), bem como o tempo de permanência em UTI dos sobreviventes. O estudo concluiu que a presença de neutropenia não se correlacionou com maior taxa de infecção neonatal e que a PE não se correlacionou com maior prevalência de hemorragia intracraniana nesses recém-nascidos. A presença de PE correlacionou-se com maior mortalidade e maior tempo de permanência em UTI, quando comparada à presença de outros fatores causadores de prematuridade.

Palavras-chave: pré-eclâmpsia; prematuridade; neutropenia; trombocitopenia.

ABSTRACT

It has been seen, in preterms from mothers with preeclampsia (PE), higher prevalence of neutropenia and thrombocytopenia when compared to other etiology preterms. Correlation between neutropenia in preterms and sepsis or positive cultures for infection is controversial. Hematological changes are frequent in the first days of life of newborns. Thrombocytopenia is usually solved in up to ten days, but there are persistent cases described. The aim of this study was to identify the prevalence of neutropenia and thrombocytopenia in preterms from mothers with PE, and compare these values to preterms from other causes, excluding the ones with high risk for infection. Also, the study aimed to correlate neutrophil count with infection prevalence, with PE degree and with global perinatal outcome. We prospectively evaluated 109 preterm newborns admitted to the neonatal intensive care unit (ICU) from Complexo Hospital de Clínicas of Federal University of Paraná, divided into a Pre-Eclampsia Group (GPE), with 41 patients, and an Other Causes Group (GOC), with 68 patients. The mothers of these patients were retrospectively evaluated with data from medical records. The results showed lower gestational age ($p = 0,01$) and lower birth weight ($p < 0,001$) in the GPE. Also, the fetuses of mothers with PE had worse scores in the assessment of fetal vitality ($p < 0.001$). Neutrophil count was significantly lower at PE group (GPE) in first evaluation ($p < 0.001$), but it was similar between groups at second rating ($p = 0.12$). Platelet count was significantly lower at GPE in both evaluations ($p < 0.001$ e $p = 0.03$). However, complications of prematurity among newborns weren't more prevalent, even intracerebral haemorrhage ($p = 0.76$) and early and late sepsis incidence ($p > 0.05$). The number of deaths was higher among GPE preterms (12,2% v. 1.5%, $p = 0.02$), as well as the length of stay in the ICU of the survivors. The study concluded that neutropenia wasn't correlated to higher infection rates and preeclampsia was also not correlated to higher rates of intracerebral haemorrhage in these newborns. The presence of PE resulted in higher mortality and longer ICU stay, when compared to other premature causers.

Keywords: preeclampsia; preterm infants; neutropenia; thrombocytopenia.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 – TOTAL DE RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMOS ADMITIDOS DA UTIN NO PERÍODO DE 01/08/2018 A 31/07/2019 E SUA DISTRIBUIÇÃO ENTRE INCLUÍDOS E EXCLUÍDOS DO ESTUDO	34
FIGURA 2 – GRÁFICOS DE CRESCIMENTO PARA PREMATUROS, ESTRATIFICADOS POR GÊNERO	40
QUADRO 1 – ROTINA DE ECOGRAFIA CEREBRAL NA UTIN DO CHC-UFPR.....	45
TABELA 1 – IDADE GESTACIONAL CRONOLÓGICA E ECOGRÁFICA NA ÚLTIMA ECOGRAFIA OBSTÉTRICA REALIZADA – 2018 E 2019	52
TABELA 2 – CARACTERÍSTICAS ECOGRÁFICAS NA ÚLTIMA ULTRASSONOGRAMA REALIZADA NA GESTAÇÃO – 2018 E 2019.....	52
TABELA 3 – CONDIÇÕES MATERNO-FETAIS NA GESTAÇÃO E PARTO – 2018 E 2019	53
TABELA 4 – CONDIÇÕES MATERNAS NO MOMENTO DO PARTO E PERIPARTO – 2018 E 2019	53
TABELA 5 – CARACTERÍSTICAS DOS RECÉM-NASCIDOS – 2018 E 2019	54
TABELA 6 – ESCORE DE APGAR DOS RECÉM-NASCIDOS – 2018 E 2019	54
GRÁFICO 1 – MEDIANA DA IDADE DOS RECÉM-NASCIDOS EM HORAS DE VIDA NA PRIMEIRA E SEGUNDA AVALIAÇÕES LABORATORIAIS – 2018 E 2019	55
GRÁFICO 2 – MEDIANA DA CONTAGEM DE LEUCÓCITOS NA PRIMEIRA E SEGUNDA AVALIAÇÕES – 2018 E 2019.....	56
GRÁFICO 3 – MEDIANA DA CONTAGEM ABSOLUTA DE NEUTRÓFILOS NA PRIMEIRA E SEGUNDA AVALIAÇÕES – 2018 E 2019	57
GRÁFICO 4 – MEDIANA DA CONTAGEM DE PLAQUETAS NA PRIMEIRA E SEGUNDA AVALIAÇÕES – 2018 E 2019.....	58
TABELA 7 – CLASSIFICAÇÃO DE TROMBOCITOPENIA DE ACORDO COM OS GRUPOS – 2018 E 2019	59
GRÁFICO 5 – PROBABILIDADE DE OCORRÊNCIA DE PLAQUETOPENIA NA PRIMEIRA AVALIAÇÃO CONFORME IDADE GESTACIONAL – 2018 E 2019	59
GRÁFICO 6 – PROBABILIDADE DE OCORRÊNCIA DE PLAQUETOPENIA NA SEGUNDA AVALIAÇÃO CONFORME IDADE GESTACIONAL – 2018 E 2019.....	60

TABELA 8 – COMPLICAÇÕES DA PREMATURIDADE OBSERVADAS NOS RECÉM-NASCIDOS INTERNADOS NA UTIN DURANTE TODO O PERÍODO DE INTERNAMENTO – 2018 E 2019.....	60
QUADRO 2 – DESCRIÇÃO DOS CASOS DE SEPSE EM RECÉM-NASCIDOS DO ESTUDO INTERNADOS NA UTIN – 2018 E 2019.....	61
TABELA 9 – DESFECHO DOS RECÉM-NASCIDOS DURANTE INTERNAÇÃO NA UTIN – 2018 E 2019.....	62
QUADRO 3 – DESCRIÇÃO DOS ÓBITOS EM RECÉM-NASCIDOS DO ESTUDO INTERNADOS NA UTIN – 2018 E 2019	62

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AST	–	Aspartato Aminotransferase Sérica
CA	–	Canal Arterial
CFU-GM	–	Colônias Formadoras da Unidade Granulócito-Macrófago
CHC-UFPR	–	Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
DBP	–	Displasia Broncopulmonar
DP	–	Desvio-Padrão
DUM	–	Data da Última Menstruação
ECN	–	Enterocolite Necrosante
GBS	–	<i>Group B Streptococcus</i> (estreptococo do grupo B)
G-CSF	–	<i>Granulocyte-Colony Stimulating Factor</i>
GM-CSF	–	<i>Granulocyte-Macrophage-Colony Stimulating Factor</i>
GOC	–	Grupo Outras Causas
GPE	–	Grupo Pré-Eclâmpsia
HELLP	–	<i>Hemolysis, Elevated Liver Enzymes and Low Platelet Count</i> (hemólise, aumento de enzimas hepáticas e baixa contagem plaquetária)
HPIV	–	Hemorragia Peri-intraventricular
IC	–	Intervalo de Confiança
IP	–	Índice de Pulsatilidade
LN	–	Leucopenia Neonatal
NK	–	<i>Natural Killer</i>
NN	–	Neutropenia Neonatal
PE	–	Pré-Eclâmpsia
PIBIC	–	Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica
PIGF	–	<i>Placental Growth Factor</i> (fator de crescimento placentário)
PMN	–	Polimorfonucleares
RCIU	–	Restrição de Crescimento Intrauterino
RN	–	Recém-Nascido
RNPT	–	Recém-Nascido Pré-Termo
ROP	–	Retinopatia da prematuridade

SDR	–	Síndrome de Desconforto Respiratório
sEng	–	<i>Soluble Endoglin</i> (endoglina solúvel)
sFlt-1	–	<i>Soluble Fms-like tyrosine-kinase-1</i> (tirosino-quinase tipo 1 solúvel do grupo fms)
TALE	–	Termo de Assentimento Livre e Esclarecido
TCLE	–	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TPP	–	Trabalho de Parto Prematuro
UTIN	–	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal
VEGF	–	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> (fator de crescimento endotelial vascular)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	OBJETIVOS	16
2	REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1	PRÉ-ECLÂMPسيا.....	18
2.1.1	Definição.....	18
2.1.2	Fisiopatologia	19
2.1.3	Síndrome HELLP	21
2.1.4	Pré-eclâmpسيا e desfechos perinatais	22
2.2	LEUCOPENIA NEONATAL	23
2.3	NEUTROPENIA NEONATAL	24
2.3.1	Definição.....	24
2.3.2	Causas	25
2.3.3	Tratamento	25
2.3.4	Neutropenia neonatal e sepse.....	26
2.4	TROMBOCITOPENIA NEONATAL.....	28
2.4.1	Trombocitopenia e pré-eclâmpسيا	29
2.4.2	Tratamento	30
3	MATERIAL E MÉTODO	32
3.1	TIPO DE ESTUDO.....	32
3.2	HIPÓTESE DE ESTUDO.....	32
3.3	LOCAL E PERÍODO DE ESTUDO.....	32
3.4	POPULAÇÃO-FONTE	32
3.5	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	33
3.6	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	33
3.7	POPULAÇÃO DE ESTUDO	34
3.8	AMOSTRA E TÉCNICA DE AMOSTRAGEM	35
3.9	VARIÁVEIS DE ESTUDO	35
3.9.1	Idade materna, data da última menstruação e número de consultas de pré-natal.....	35
3.9.2	Resultado da última ultrassonografia realizada no terceiro trimestre: peso fetal e percentil do peso e resultado da dopplervelocimetria	35
3.9.3	Idade gestacional ao diagnóstico de pré-eclâmpسيا.....	37

3.9.4	Níveis tensionais máximos	37
3.9.5	Presença de síndrome HELLP nas pacientes com pré-eclâmpsia	37
3.9.6	Presença de doenças maternas na gestação ou no parto	37
3.9.7	Idade gestacional e tipo de parto	38
3.9.8	Presença de pré-eclâmpsia materna	38
3.9.9	Causa da prematuridade: eletiva ou espontânea	38
3.9.10	Dados do nascimento: sexo, peso, escore de Apgar, escala de New Ballard e curva de Fenton para peso.....	39
3.9.11	Contagem de leucócitos, contagem de neutrófilos, contagem de bastões, contagem de plaquetas e horas de vida no momento da coleta	41
3.9.12	Presença de complicações da prematuridade	41
3.9.12.1	Displasia broncopulmonar	42
3.9.12.2	Retinopatia da prematuridade	43
3.9.12.3	Enterocolite necrosante	43
3.9.12.4	Hemorragia peri-intraventricular	44
3.9.12.5	Persistência do canal arterial.....	45
3.9.12.6	Sepse	46
3.9.13	Desfecho na primeira semana de vida: óbito, sobrevida, tempo de permanência na UTIN.....	48
3.10	PROCEDIMENTO DO ESTUDO	48
3.11	REGISTRO E GERENCIAMENTO DE DADOS	48
3.12	PROCEDIMENTOS ESTATÍSTICOS.....	49
3.13	ÉTICA EM PESQUISA.....	49
3.14	MONITORAÇÃO DA PESQUISA	49
3.15	FOMENTOS PARA A PESQUISA, PROFISSIONAIS E INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES.....	50
4	RESULTADOS	51
5	DISCUSSÃO.....	63
6	CONCLUSÕES.....	68
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	69
	REFERÊNCIAS.....	70
	APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	79
	APÊNDICE 2 – TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	81
	APÊNDICE 3 – FOLHA DE COLETA DE DADOS.....	83

APÊNDICE 4 – ARTIGO PUBLICADO EM <i>THE JOURNAL OF MATERNAL-FETAL & NEONATAL MEDICINE</i>.....	85
APÊNDICE 5 – ARTIGO SUBMETIDO AO <i>JORNAL DE PEDIATRIA</i>.....	94
ANEXO 1 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	111

1 INTRODUÇÃO

A Pré-Eclâmpsia (PE), doença obstétrica multissistêmica, é causa de altas taxas de morbidade e mortalidade materna, fetal e neonatal (BACKES *et al.*, 2011; CARITIS *et al.*, 1998). Trata-se de doença prevalentemente placentária, com fisiopatologia complexa e necessidade de interrupção da gestação prematuramente, a fim de salvaguardar a vida materna e fetal. As gestações complicadas pela PE exigem o equilíbrio entre atingir a maturação fetal intraútero e os riscos materno-fetais da continuidade da gestação, o que inclui a progressão para eclâmpsia, as lesões de órgão-alvo maternas, a restrição de crescimento intrauterino, a morte materna e a morte fetal (PHIPPS *et al.*, 2016).

É frequente haver alterações hematológicas nos primeiros dias de vida dos Recém-Nascidos (RNs), como a neutropenia e a trombocitopenia, que costumam ter resolução espontânea em cerca de dez dias, apesar de haver casos persistentes descritos (KOENIG; CHRISTENSEN, 1991; DEL VECCHIO; CHRISTENSEN, 2012). A neutropenia pode estar presente em 50% dos RNs de mães portadoras de PE, sendo controversa sua correlação com a incidência de sepse ou de culturas positivas para infecção (WIRBELAUER *et al.*, 2010; DALE, 2017). Ademais, ainda que RNs clinicamente estáveis tolerem níveis relativamente baixos de plaquetas, sem aumento do risco de hemorragia, neonatos com comorbidades ou clinicamente instáveis que apresentam trombocitopenia geralmente evoluem com desfecho desfavorável (ANDREW *et al.*, 1993; RESCH *et al.*, 2018).

Os estudos disponíveis atualmente, bem como os dados epidemiológicos de morbimortalidade perinatal no mundo, demonstram que a PE continua sendo doença grave, prevalente e fortemente correlacionada à prematuridade (ARMALY *et al.*, 2019). Observa-se, da mesma forma, que a neutropenia e a trombocitopenia neonatais estão associadas à prematuridade. Esta tese se desenvolveu, portanto, a partir da necessidade de aprofundar o estudo das repercussões perinatais da neutropenia e trombocitopenia em filhos de mães com PE e sua correlação com a prematuridade e os desfechos perinatais.

1.1 OBJETIVOS

O estudo tem por objetivos:

- a) Definir a prevalência de neutropenia e trombocitopenia em Recém-Nascidos Pré-Termos (RNPTs) internados em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), de mães portadoras de PE no Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR), além de comparar essa prevalência à de RNPTs por outras causas.
- b) Correlacionar a presença de neutropenia com a ocorrência de infecção neonatal em RNPTs filhos de mães com PE e RNPTs por outras causas.
- c) Correlacionar a presença de PE com sobrevida perinatal e tempo de permanência em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 PRÉ-ECLÂMPSIA

A PE é uma doença multissistêmica, de repercussões variáveis, restrita aos períodos gestacional e puerperal e causa altas taxas de morbidade e mortalidade materna, fetal e neonatal (BACKES *et al.*, 2011; CARITIS *et al.*, 1998), podendo afetar de 3% a 8% de todas as gestações. Ainda que sua fisiopatologia exata não esteja completamente definida, atribui-se a ela a deficiência de invasão do trofoblasto no leito vascular materno, resultando em fluxo placentário insuficiente (AL SHEEHA *et al.*, 2016). Ademais, a morbimortalidade perinatal observada em gestações que cursam com PE tem apresentado incidência crescente, sendo a causa obstétrica responsável por até 25% da mortalidade perinatal do mundo. Acredita-se que os principais fatores desencadeantes sejam a prematuridade eletiva, muitas vezes necessária para salvaguardar a vida de mãe e feto, como também a insuficiência uteroplacentária, que causa comprometimento de fluxo sanguíneo ao feto (MARINS *et al.*, 2017).

2.1.1 Definição

A PE é definida como manifestação de hipertensão arterial identificada após a 20^a semana de gestação – pressão arterial sistólica maior ou igual a 140 mmHg (milímetros de mercúrio) e/ou pressão arterial diastólica maior ou igual a 90 mmHg, em duas medidas com intervalo mínimo de quatro horas entre elas –, associada à proteinúria materna. Ainda que essa apresentação seja classicamente considerada, a presença de proteinúria não é mandatória para o diagnóstico de PE. Assim, deve-se admitir o diagnóstico da doença se a manifestação da hipertensão após a 20^a semana estiver acompanhada de comprometimento sistêmico ou disfunção de órgãos-alvo (trombocitopenia, disfunção hepática, insuficiência renal, edema agudo de pulmão, iminência de eclâmpsia ou eclâmpsia), mesmo na ausência de proteinúria (BROWN *et al.*, 2018).

Além disso, a associação de hipertensão arterial com sinais de comprometimento placentário, como restrição de crescimento fetal e/ou alterações dopplervelocimétricas, deve chamar atenção para o diagnóstico de PE, mesmo na ausência de proteinúria (BROWN *et al.*, 2018).

Como diagnóstico diferencial, temos os eventos hipertensivos na gestação de outras etiologias, a saber: (i) hipertensão arterial crônica (aquela previamente sabida ou diagnosticada antes da 20ª semana gestacional); (ii) hipertensão gestacional (aquela que não é acompanhada de proteinúria nem de disfunções de órgão-alvo ou insuficiência placentária); (iii) síndrome do jaleco branco (aquela em que a pressão arterial só atinge níveis patológicos em consultas médicas, com controle domiciliar normal, sem ajuda de anti-hipertensivos) (ACOG, 2020).

2.1.2 Fisiopatologia

A PE é uma doença prevalentemente placentária e sua progressão ocorre em dois estágios: (i) placentação anormal no primeiro trimestre seguida por (ii) uma resposta endovascular materna no segundo e terceiro trimestres, caracterizada por excesso de fatores antiangiogênicos e disfunção vascular sistêmica (RANA *et al.*, 2019).

A placentação normal, esperada até a 16ª semana de gestação, ocorre pela migração do citotrofoblasto para as arteríolas espiraladas do útero, formando seios vasculares na interface materno-fetal, com o objetivo de promover nutrição e trocas gasosas com o feto. Essa invasão das arteríolas espiraladas se dá até o nível do miométrio, o que aumenta a complacência dos vasos maternos, tornando-os de alto fluxo (FEBRASGO, 2018). Já em placentas que desenvolvem a PE, o citotrofoblasto não consegue se transformar de proliferativo epitelial para o subtipo invasivo endotelial, o que leva a um remodelamento incompleto das arteríolas espiraladas. Em última instância, esse processo leva a vasos mais estreitos e a uma isquemia placentária relativa. Histologicamente, observa-se a presença de macrófagos no lúmen vascular, bem como de necrose fibrinoide nas paredes dessas artérias, além de infiltrado mononuclear difuso, comprometendo o fluxo placentário (PEIXOTO *et al.*, 2016).

Quando se estudam as causas que levariam à disfunção do citotrofoblasto, vários estudos demonstram o papel de fatores genéticos, ambientais e imunes (BROSENS *et al.*, 2011; BROSENS *et al.*, 2019; HARRIS *et al.*, 2019). Foidart *et al.* (2009), por exemplo, encontraram alteração na expressão de 36 genes no primeiro trimestre, em placentas de mães com PE. A maior parte desses genes está relacionada com inflamação, imunorregulação e motilidade celular, enquanto outros

estão relacionados com o desenvolvimento da decídua, mas não há evidência até o momento de alterações em genes ligados diretamente à hipóxia e estresse oxidativo.

Os fatores ambientais que contribuem para o desenvolvimento de PE estão igualmente associados à saúde vascular e incluem o tabagismo, a *diabetes mellitus*, as doenças renais e a hipertensão arterial sistêmica crônica (PERAÇOLI *et al.*, 2019).

Com relação ao papel do sistema imune materno na fisiopatologia da PE, o grupo de pesquisa do qual a autora faz parte publicou artigo de revisão que mostra que, durante a gestação, diversas modificações no sistema imune materno devem ocorrer a fim de haver tolerância do produto conceptual, uma vez que este contém 50% de genes estranhos à mãe. Além disso, tais modificações devem acontecer de forma que o sistema imune continue competente contra infecções e permita, ao mesmo tempo, adequada placentação do tecido trofoblástico. As respostas imunes citotóxicas costumam estar diminuídas em gestações normais (menores concentrações de células *Natural Killer* [NK] e menores taxas de fagocitose), enquanto as respostas adaptativas estão aumentadas (aumento da concentração de linfócitos T reguladores e de células NK reguladoras). A disfunção desses mecanismos está relacionada à fisiopatologia não só da PE, mas também de partos prematuros e abortamentos (MARINS *et al.*, 2017).

Uma teoria vascular para a fisiopatologia da PE também foi proposta. Como a alteração da invasão trofoblástica das arteríolas espiraladas maternas é um evento importante na doença, um mecanismo vascular que explique o ambiente hipoxêmico pode ajudar a entender a história natural dessa condição. No plasma materno, as concentrações do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF, do inglês *Vascular Endothelial Growth Factor*) livre e do fator de crescimento placentário (PIGF, do inglês *Placental Growth Factor*), que são fatores pró-angiogênicos bioativos, estão diminuídas. Da mesma forma, as concentrações de fatores antiangiogênicos estão aumentadas. A placenta em isquemia libera substâncias como a *fms-like* tirosinquinase tipo 1 (sFlt-1) e a endoglina (sEng). A sFlt-1 tem ação antagonista sobre o VEGF e o PIGF, diminuindo sua concentração livre e, portanto, sua ação. Assim, a diferenciação do citotrofoblasto em seu subtipo endotelial invasor é bloqueado (DE FALCO, 2012). O feto pode carrear esse efeito antiangiogênico para seus órgãos e sistemas, o que aumenta os riscos de desenvolvimento de Enterocolite Necrosante (ECN) e Displasia Broncopulmonar (DBP) (HANSEN *et al.*, 2010).

2.1.3 Síndrome HELLP

A síndrome HELLP (acrônimo de *Hemolysis, Elevated Liver Enzymes and Low Platelet Count*) é uma complicação gestacional materna que consiste na combinação de um ou mais dos três seguintes eventos: hemólise (anemia esquizocítica microangiopática), aumento de enzimas hepáticas (aspartato aminotransferase sérica [AST] maior que 70 unidades/litro) e trombocitopenia (contagem plaquetária menor que 100.000/mm³[milímetros cúbicos]). Seu diagnóstico costuma ocorrer entre 27 e 37 semanas de gestação, mas também pode aparecer no puerpério precoce (primeiras 48 horas após o parto). Classicamente, é uma síndrome que representa uma complicação da PE, podendo aparecer em 10% a 20% das pacientes com diagnóstico de PE. Entretanto, também está descrita a ocorrência de síndrome HELLP em gestantes sem doença hipertensiva (WEINSTEIN, 1982; BARNHART, 2015).

De acordo com a Preeclampsia Foundation (2020), aproximadamente 48.000 mulheres desenvolvem síndrome HELLP todos os anos, podendo referir os seguintes sintomas: cefaleia, náuseas, vômitos, dor epigástrica ou em faixa, dor em ombro, alterações visuais, edema, aumento dos níveis tensionais e proteinúria. Se não tratada, a HELLP pode levar à rotura hepática, convulsões e morte materna e fetal.

A fisiopatologia da síndrome ainda não é totalmente esclarecida, mas se reconhecem a hipóxia e a doença endotelial microvascular como suas principais causadoras. Tais mecanismos fisiopatológicos costumam resultar no vasoespasmos, que, em diferentes órgãos e sistemas, pode levar à lesão dos tecidos e às manifestações clínicas já expostas (BARNHART, 2015).

A morbimortalidade perinatal na síndrome HELLP é maior no feto do que na mãe, estando as complicações no RN inversamente relacionadas à idade gestacional ao nascimento. As taxas de mortalidade são próximas a 32% em gestações abaixo de 32 semanas, reduzindo a 8% em gestações acima de 32 semanas. As causas mais comuns ligadas à mortalidade perinatal na síndrome HELLP são a prematuridade, a restrição de crescimento intrauterino, a asfixia, a insuficiência placentária e o descolamento prematuro de placenta (FEBRASGO, 2018).

A trombocitopenia neonatal ocorre em 15% a 38% dos casos de mães com síndrome HELLP. Isso resultaria em aumento significativo de risco tanto para hemorragia intraventricular quanto para complicações neurológicas tardias (HARMS *et al.*, 1995).

Murray *et al.* (2001) demonstram que, ainda que RNs de mães com HELLP apresentem maiores chances de algumas complicações (como as citadas), a morbidade neonatal está relacionada diretamente com a idade gestacional ao nascimento, mais do que com a presença ou não de síndrome HELLP.

2.1.4 Pré-eclâmpsia e desfechos perinatais

A fisiopatologia da PE é complexa e muitos de seus efeitos são permanentes. Por se tratar de doença crônica, já se sabe que seu tratamento definitivo não é o nascimento do feto e da placenta. Entretanto, devido à natureza progressiva da doença, o fim da gestação é muitas vezes necessário para minimizar a morbimortalidade materna. Por outro lado, um dos primeiros objetivos do obstetra é o nascimento de crianças que sejam capazes de se adaptar ao ambiente extrauterino sem a necessidade de cuidados intensivos. Assim, gestações complicadas pela PE exigem o equilíbrio entre atingir a maturação fetal intraútero e os riscos materno-fetais da continuidade da gestação, o que inclui a progressão para eclâmpsia, as lesões de órgão-alvo maternas (especialmente as correlacionadas com a síndrome HELLP), a restrição de crescimento intrauterino (RCIU), a morte materna e a morte fetal (PHIPPS *et al.*, 2016).

A prematuridade, por si só, acarreta aumento nas taxas de desfechos perinatais adversos, como morte neonatal, complicações pulmonares (síndrome do desconforto respiratório [SDR], taquipneia transitória do RN, hipertensão pulmonar persistente e insuficiência respiratória). Os riscos de desenvolver tais doenças respiratórias são reduzidos de forma importante em gestações acima de 34 semanas (BACKES *et al.*, 2011). Também se observou risco aumentado de desenvolvimento de DBP na presença de PE materna, mesmo após o ajuste dos dados para idade gestacional e peso ao nascimento (HANSEN *et al.*, 2010). Outro estudo (THEKKEVEEDU; GUAMAN; SHIVANNA, 2017) identificou que a DBP está correlacionada com a PE quando esta é grave o suficiente para desenvolver RCIU.

Quando se correlaciona prematuridade à presença de PE, observa-se aumento do risco de óbito fetal. Enquanto em gestações acima de 28 semanas a taxa de óbito fetal é de cerca de 3/1.000 nascidos vivos, gestações que cursam com PE grave têm taxa de óbito fetal estimada em 21/1.000 nascidos vivos (MACDORMAN; MUNSON; KIRMEYER, 2007). Dessa forma, diversos autores e protocolos

internacionais recomendam a interrupção de gestações complicadas por PE na 37ª semana ou antes, se houver gravidade (ACOG, 2020; WEBSTER, 2019).

Outra complicação esperada em RNs filhos de mães com PE é a RCIU, definida como a redução patológica do crescimento fetal, associada com aumento da mortalidade perinatal (FEBRASGO, 2018). A PE, em que há diminuição do fluxo uteroplacentário e isquemia, é um fator de risco importante para RCIU e representa a causa mais comum em crianças sem anomalias congênitas (HABLI *et al.*, 2007). Dados mostram que, para qualquer idade gestacional ao nascimento, incluindo o termo, o peso abaixo do décimo percentil aumenta significativamente o risco de morte nos RNs (PINHEIRO *et al.*, 2016).

Estudo norueguês mostrou que gestações complicadas por PE grave apresentavam RNs com peso 12% menor do que o esperado para a idade gestacional, enquanto gestações com PE sem sinais de gravidade não demonstraram diferença do peso ao nascimento comparadas ao grupo de controle (ODEGARD *et al.*, 2000). Dados ainda não publicados do grupo de pesquisa do qual a autora faz parte demonstram que RNPTs filhos de mães com PE apresentaram menor peso ao nascer e menor circunferência cefálica comparados aos RNPTs de outras causas. Além disso, observou-se que a PE grave ou de início precoce teve correlação positiva com desfechos neonatais mais graves (GASPAROTTO *et al.*, 2021).

Com relação ao neurodesenvolvimento, a revisão sistemática de Pinheiro *et al.* (2016) demonstrou que a exposição intrauterina à hipertensão materna, especialmente à PE, pode ter impacto negativo sobre a função cognitiva do conceito durante a vida. Evidências atuais sugerem fortemente que diversas doenças do adulto, como hipertensão, obesidade, diabetes e doenças renais crônicas (LUMBERS *et al.*, 2020), podem ter sua origem fisiopatogênica no período intrauterino. A exposição à PE durante períodos cruciais do desenvolvimento fetal pode predispor um indivíduo a essas doenças na vida adulta (VAN DE MAELE; DEVLIEGER; GIES, 2018).

O acometimento hematológico (mais especificamente, as alterações de leucócitos, neutrófilos e plaquetas) dos RNs filhos de mães com PE, especialmente os prematuros, será abordado com maior detalhamento nas seções subsequentes.

2.2 LEUCOPENIA NEONATAL

A Leucopenia Neonatal (LN) é definida por contagem de leucócitos totais menor que $5.000/\text{mm}^3$, sendo escassas as informações sobre esse evento na literatura, se comparadas ao que se publica sobre neutropenia (HENRI; CHRISTENSEN, 2015).

Estudo de Shah *et al.* (2020) observou que a leucopenia ao nascimento estava associada a maiores taxas de sepse neonatal precoce e tardia, quando comparadas às taxas de RNs sem leucopenia. Além disso, a combinação de neutropenia e leucopenia aumentou o risco relativo de sepse quando comparada aos pacientes que apresentavam uma ou nenhuma dessas condições. Neutropenia e leucopenia em conjunto também aumentaram as taxas de mortalidade. Os autores igualmente identificaram que os RNs leucopênicos apresentavam história positiva para hipertensão materna e para menor peso ao nascimento do que os não leucopênicos.

O estudo citado, dado seu desenho metodológico, não foi capaz de identificar se a leucopenia e a neutropenia seriam causa ou efeito de infecção nesses RNs, mas conseguiu estabelecer correlação entre tais eventos.

2.3 NEUTROPENIA NEONATAL

A Neutropenia Neonatal (NN) é frequentemente identificada em RNs admitidos em UTIN. Cerca de 8% desses RNs apresentam contagem neutrofílica abaixo de $1.000/\text{mm}^3$. A baixa contagem neutrofílica pode ser secundária à diminuição da produção de neutrófilos, ao aumento da destruição destes ou a uma combinação de ambos os mecanismos (MAHESHWARI, 2014).

A NN ocorre mais frequentemente em associação com hipertensão materna, sepse, síndrome de transfusão feto-fetal, aloimunização e doença hemolítica. Em prematuros, a neutropenia está correlacionada à sepse, hipertensão materna, RCIU, asfixia grave, hemorragia intraventricular e ECN (DEL VECCHIO; CHRISTENSEN, 2012).

2.3.1 Definição

A neutropenia, definida como contagem absoluta de neutrófilos abaixo de dois Desvios-Padrão (DPs) da média para a idade ou abaixo do quinto percentil (p5), está presente em 49% dos RNs de mães portadoras de PE (SCHMUTZ *et al.*, 2008).

Os níveis normais de concentração de neutrófilos foram primeiramente definidos a partir de observações de Manroe *et al.* (1979) em RNs de termo. Posteriormente, Mouzinho *et al.* (1994) extrapolaram os valores para RNPTs e, décadas depois, Schmutz *et al.* (2008) revisaram esses valores de referência, correlacionando-os com a altitude geográfica, o sexo do RN e a presença de trabalho de parto. De acordo com estes autores, a neutropenia no RNPT seria definida por contagem absoluta de neutrófilos inferior a $1.000/\text{mm}^3$, enquanto a neutropenia grave seria aquela com valores absolutos menores que $500/\text{mm}^3$.

2.3.2 Causas

Como visto, os neutrófilos dos RNs sofrem ação da PE materna, possivelmente por decréscimo global da produção de leucócitos (MAHESHWARI, 2014). Além disso, fetos com RCIU parecem apresentar níveis de neutropenia com gravidade proporcional às alterações dopplervelocimétricas do sítio placentário à ultrassonografia (KUSH *et al.*, 2006). Entretanto, Zook *et al.* (2009) não conseguiram correlacionar neutropenia (tampouco trombocitopenia, como descrito adiante) com a análise histopatológica da placenta.

A NN induzida por sepse é geralmente transitória e resolvida após o tratamento da infecção. Entretanto, em RNs com disfunções multissistêmicas, a neutropenia pode ser sinal de sepse grave e aplasia de medula óssea. Já em RNs em bom estado geral, deve ser considerada etiologia autoimune para a NN. A NN aloimune ocorre devido à sensibilização materna a antígenos paternos presentes nos neutrófilos fetais, com a produção de anticorpos específicos, que atravessam a placenta e causam neutropenia no feto. Já a NN autoimune consiste na transmissão de anticorpos antineutrofílicos maternos preexistentes para o feto (MAHESHWARI, 2014).

2.3.3 Tratamento

Quanto ao seu curso, em RNPT, a NN apresenta curso variável, geralmente durando de dias a semanas (BACKES *et al.*, 2011). Entretanto, quando ligada à hipertensão materna, costuma ser observada na primeira semana pós-natal e resolver-se espontaneamente (DEL VECCHIO; CHRISTENSEN, 2012). Acredita-se

que a insuficiência uteroplacentária presente na PE possa inibir a síntese da linhagem mieloide fetal, o que se manifestaria em baixa produção de neutrófilos (KOENIG; CHRISTENSEN, 1991). A neutropenia associada à PE materna também se correlaciona com redução do número sérico de Colônias Formadoras da Unidade Granulócito-Macróforo (CFU-GM) e dos *pools* de reserva neutrofílica (JUUL; CHRISTENSEN, 2003). Destaca-se que a neutropenia é geralmente autolimitada, mas em alguns casos pode requerer o tratamento com fator estimulador de colônia de granulócitos (*Granulocyte-Colony Stimulating Factor* – G-CSF) ou com fator estimulador de colônia de granulócitos e macrófagos (*Granulocyte-Macrophage-Colony Stimulating Factor* – GM-CSF) (BACKES *et al.*, 2011).

O uso de G-CSF no tratamento da NN tem como objetivo estimular a produção de neutrófilos e sua liberação na medula óssea, bem como reduzir sua apoptose. Já o uso de GM-CSF pode gerar, a partir de células precursoras, tanto colônias de granulócitos quanto de macrófagos. Clinicamente, ambos os fatores aumentam a contagem neutrofílica, ainda que o G-CSF pareça mais eficaz nesse sentido, especialmente nas NNs relacionadas a processos alo e autoimunes (CHRISTENSEN, 2020).

A NN ligada à PE materna é geralmente autolimitada e o risco de infecção nesses pacientes é incerto, conforme será abordado nesta tese. O uso dos fatores estimuladores de colônia nesses pacientes pode ser feito, se necessário, de forma individualizada. A NN ligada à prematuridade pode ser grave e prolongada (podendo os RNs permanecerem neutropênicos com níveis acima de $500/\text{mm}^3$ por até nove semanas), mas tende a se resolver espontaneamente. O uso de G-CSF e GM-CSF nesses prematuros costuma resultar em aumento rápido e importante na contagem neutrofílica, indicando a presença substancial de reserva na medula óssea (CARR *et al.*, 2003).

2.3.4 Neutropenia neonatal e sepse

A sepse é considerada um evento grave em RNs, sendo causa importante de mortalidade, especialmente em prematuros. Ainda que a incidência de sepse em RNs esteja em decréscimo nos últimos anos, estima-se que 1,4 milhão de RNs vão a óbito todos os anos devido à infecção grave. Além da mortalidade, a sepse está relacionada a pior prognóstico neurológico e aumento das taxas de doença pulmonar crônica, o

que impacta diretamente na qualidade de vida desses pacientes (PATEL; MCELVANIA, 2019).

A sepse precoce, ou seja, aquela que ocorre nas primeiras 48 a 72 horas de vida, tem como principais fatores de risco a presença de corioamnionite, tempo prolongado de rotura de membranas ovulares, prematuridade e profilaxia inadequada contra o estreptococo do grupo B (GBS). Os RNs advindos dessas condições devem ser submetidos à observação clínica mais rigorosa ou mesmo ao tratamento empírico (DHUDASIA; MUKHOPADHYAY; PUOPOLO, 2018).

Um dos fatores que contribuem para a maior suscetibilidade dos RNs a infecções é a imaturidade de seu sistema imune. Anormalidades estruturais e funcionais, especialmente das células polimorfonucleares, têm sido descritas e mostram-se mais pronunciadas em idades gestacionais mais precoces (SILVINATO *et al.*, 2020). Ainda, é controversa a correlação de neutropenia em RNs com a incidência de sepse ou de culturas positivas para infecção (WIRBELAUER *et al.*, 2010). Teng *et al.* (2009) demonstraram a ocorrência de infecção nosocomial em 14% dos RNs de muito baixo peso que apresentavam neutropenia na primeira semana de vida, comparada com prevalência de 20% nos RNs sem neutropenia. Já Manzoni *et al.* (2007) apresentaram dados com maiores taxas de colonização por *Candida* sp em RNs com neutropenia quando comparados a RNs sem neutropenia. Entretanto, não observaram maiores taxas de sepse por *Candida* sp.

Estudo de coorte com 50 pacientes neutropênicos e 50 sem neutropenia demonstrou taxas até seis vezes mais altas de candidemia no grupo com neutropenia (RAMY *et al.*, 2018). Por sua vez, Procianoy *et al.* (2010) inferiram que, ainda que a PE isoladamente não aumente o risco de sepse neonatal, o óbito neonatal se correlaciona com a neutropenia em pré-termos de muito baixo peso. Mais recentemente, Shah *et al.* (2020), em estudo de coorte retrospectivo já citado, que envolveu 542 RNs com menos de 32 semanas de gestação, compararam as taxas de sepse precoce e tardia na vigência de leucopenia e neutropenia. Observaram que a prevalência de sepse precoce foi cerca de quatro vezes maior em pacientes com neutropenia.

A contagem de neutrófilos no cordão umbilical parece ser um marcador bastante específico de sepse de início precoce, mas com baixa sensibilidade diagnóstica. Beaulieu, Massé e Dallaire (2017), em estudo retrospectivo de coorte com 8.590 pacientes e 84 casos de sepse, observaram que a associação da contagem

neutrofílica em sangue de cordão umbilical com a presença de fatores de risco para sepse de início precoce parece predizer com certa segurança a presença desse agravo. O estudo também identificou correlação entre a contagem de neutrófilos e a idade gestacional ao nascimento, o sexo e a via de parto.

Os bastões ou bastonetes são neutrófilos jovens e costumam aparecer em maior concentração em fase aguda de processos infecciosos, sendo definidos pela presença de núcleo não segmentado. São considerados valores normais entre 1% e 5% de bastonetes em adultos, carecendo de valores de referência em RNs. A especificidade da contagem de bastões para diagnóstico de infecção é incerta, tendo maior utilidade quando analisada em conjunto aos demais valores da série branca (HUI *et al.*, 2012; CAVALLAZZI, 2010).

2.4 TROMBOCITOPENIA NEONATAL

Em se tratando de repercussões hematológicas da PE no RN, um resultado bastante frequente é a trombocitopenia, definida como contagem plaquetária menor que $150.000/\text{mm}^3$ (BURROWS; ANDREWS, 1990). Nesses RNs, a trombocitopenia costuma ocorrer nos primeiros dois a três dias de vida (trombocitopenia precoce), havendo, na maioria dos casos, resolução espontânea em cerca de dez dias (KOENIG; CHRISTENSEN, 1991).

A trombocitopenia precoce é geralmente causada por fatores pré-natais, como infecção intrauterina, RCIU grave, PE, asfixia perinatal e trombocitopenia aloimune fetal/neonatal. Nos casos de trombocitopenia de início precoce ligada à PE e insuficiência placentária, é comum a associação com NN (CREMER, 2016). Já a trombocitopenia de início tardio ocorre após o terceiro dia de nascimento e costuma ser causada por sepse bacteriana, ECN ou eventos trombóticos associados ao uso de acesso central (LOPRIORE, 2019).

Ao nascimento, a incidência de trombocitopenia em todos os RNs varia de 0,12% a 0,24%. Já entre os RNs admitidos em UTIN, 18% a 35% apresentam ao menos um episódio de trombocitopenia. Em RNs de extremo baixo peso (abaixo de 1.000 g), a incidência dessa condição chega a 73%, dos quais quase 40% desenvolvem trombocitopenia grave (contagem abaixo de $50.000/\text{mm}^3$). Se a contagem plaquetária for menor que $20.000/\text{mm}^3$, o risco de sangramento aumenta,

enquanto níveis plaquetários entre 100.000/mm³ e 150.000/mm³ permanecem com significado clínico controverso (KULSHRESTHA *et al.*, 2015).

2.4.1 Trombocitopenia e pré-eclâmpsia

A hemostasia em RNs é dada por um balanço delicado entre fatores pró e anticoagulantes. Nesse mecanismo, as plaquetas medeiam a hemostasia primária, evitando o desenvolvimento de trombos patológicos, ao mesmo tempo que facilitam a resposta à hemorragia (LIU *et al.*, 2014).

Durante a embriogênese humana, células precursoras de megacariócitos podem ser identificadas no saco gestacional na quinta semana pós-concepção. Ao segundo mês de gestação, essas células encaminham-se para o fígado, migrando posteriormente para a medula óssea ao redor da 16^a semana de gestação (SADLER, 2016). No final do período fetal e no período neonatal, os megacariócitos são funcional e estruturalmente diferentes daqueles encontrados em adultos, sendo aqueles menores que estes. Presumivelmente, isso levaria a um menor número de plaquetas geradas por cada megacariócito, mas esse número é compensado por uma taxa de proliferação megacariocítica quase dez vezes maior do que no adulto. Além disso, megacariócitos de RNs são mais sensíveis à ação da trombopoietina do que células adultas (LIU; SOLA-VISNER, 2011).

Alguns estudos de função plaquetária em RNs filhos de mães com PE foram conduzidos (KÜHNE *et al.*, 1996; STRAUSS, 2010; CAN *et al.*, 2010) e os resultados se mostraram inconclusivos. Mesmo assim, a presença de trombocitopenia em RNs de mães com PE ou hipertensão gestacional está bem documentada desde a década de 1970 (KLECKNER; GILES; CORRIGAN JR, 1977).

A fisiopatologia da trombocitopenia neonatal não é ainda completamente conhecida, sendo um potencial mecanismo a hipóxia fetal resultante da hipoperfusão placentária (WEINER; WILLIAMSON, 1989; BASCHAT *et al.*, 2000), que teria efeito depressor sobre a proliferação de células megacariocitopoiéticas, resultando em redução da síntese de plaquetas em favor de aumento da eritropoiese (KALAGIRI *et al.*, 2016). Outra explicação poderia ser o aumento do consumo plaquetário no leito placentário, pró-trombótico nessas gestações. Entretanto, Zook *et al.* (2009) não conseguiram correlacionar trombocitopenia neonatal com histopatologia placentária.

Alguns estudos (SOLA-VISNER, 2012; MURRAY; WATTS; ROBERTS, 1998) demonstraram que as concentrações de trombopoietina aumentam em RNPTs com trombocitopenia, mas tais concentrações ainda são menores do que as encontradas em RNs de termo e em adultos. Estudos experimentais demonstram que as plaquetas em RNs duram um dia a mais na circulação, o que também contribui para a expansão da massa plaquetária nas duas primeiras semanas de vida extrauterina (HU *et al.*, 2010).

A PE afeta a contagem e a função plaquetárias tanto na circulação materna quanto na fetal e neonatal, tendo as plaquetas função importante na manutenção da fisiopatologia da PE. A placentação anormal, conforme citado na seção referente à PE, causa disfunção endotelial pela liberação de agentes vasoativos na circulação materna. Ocorre ativação plaquetária por diversas vias, como queda dos níveis de óxido nítrico e prostaciclina e aumento da liberação de tromboxano A₂, angiotensina II e citosinas (KAZMI; COOPER; LWALEED, 2011). A efetividade do uso de agentes antiagregantes plaquetários (ácido acetilsalicílico em baixas doses) na prevenção de PE em gestantes com alto risco para a doença corrobora o papel das plaquetas no desenvolvimento da PE e suas complicações (POLITOU *et al.*, 2020).

A alta prevalência de trombocitopenia em filhos de mães com PE pode também ser atribuída às altas taxas de prematuridade desse grupo, como também aos maiores índices de RNs pequenos para a idade gestacional (GUNNINK *et al.*, 2014). Ainda, a hemorragia intraventricular é mais comum em RNs com mães com diagnóstico de síndrome HELLP (YUCESOY *et al.*, 2011).

2.4.2 Tratamento

Atualmente, o único tratamento disponível para a trombocitopenia é a transfusão plaquetária. Nesse sentido, apesar dos diversos protocolos publicados para definir os valores limítrofes da contagem plaquetária que indicariam transfusão, ainda não há estudos randomizados que demonstrem o valor de corte da contagem plaquetária cuja correção por transfusão supere os riscos de tal procedimento (ROBERTS; MURRAY, 2006). A transfusão de plaquetas em RNs geralmente é profilática, ou seja, visa à redução de chance de grandes sangramentos, como hemorragias intraventriculares, sangramentos pulmonares ou gastrointestinais. Entretanto, os benefícios das transfusões profiláticas em pacientes sem sangramento

são controversos. Além disso, não há correlação clara entre valores de corte de contagem plaquetária e risco individual de sangramento (FUSTOLO-GUNNINK *et al.*, 2019).

A maior parte dos protocolos internacionais, como o britânico, o australiano, o canadense e o dinamarquês, sumarizados por Lopriore (2019), preconiza transfusão profilática de plaquetas em RNs estáveis quando a contagem plaquetária se encontra em torno de 20.000/mm³ a 25.000/mm³ e transfusão para RNs com contagem abaixo de 50.000/mm³ se houver sangramento ou procedimento invasivo.

3 MATERIAL E MÉTODO

3.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de estudo transversal, observacional e caso-controle, em que foram comparados pacientes pré-termos com e sem antecedentes maternos de PE com relação aos seus perfis hematológicos e desfechos clínicos.

Quanto ao momento do estudo, este foi dividido em duas etapas:

- a) Prospectivo quanto ao seguimento dos RNPTs em UTIN na primeira semana de vida, com coleta de dados sequencial nesse período.
- b) Retrospectivo quanto à coleta de dados maternos em prontuário e carteirinha de gestante, referentes a todo o período pré-natal.

3.2 HIPÓTESE DE ESTUDO

Considerando a natureza associativa dos estudos transversais, são consideradas variáveis dependentes a neutropenia e a trombocitopenia. A variável independente, por sua vez, é representada por prematuridade advinda de PE.

Como hipótese nula, admite-se que pré-termos filhos de mães com PE não apresentam maiores taxas de neutropenia e trombocitopenia.

Como hipótese de estudo, tem-se que pré-termos filhos de mães com PE apresentam maiores taxas de neutropenia e trombocitopenia.

3.3 LOCAL E PERÍODO DE ESTUDO

Este estudo foi desenvolvido no âmbito do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal do Paraná, como tese de doutoramento da autora, a partir de dados coletados no período de agosto de 2018 a julho de 2019. O período de estudo foi de julho de 2017 (elaboração de projeto de pesquisa) até 31 de julho de 2021.

3.4 POPULAÇÃO-FONTE

Durante o período de 1º de agosto de 2018 a 31 de julho de 2019, foi realizado no CHC-UFPR um total de 1.835 assistências ao trabalho de parto. Desses nascimentos, 406 foram partos pré-termos e 1.429, a termo, sendo que seis RNs evoluíram para óbito neonatal ainda na sala de parto.

Com relação à presença de PE, dos RNs atendidos no período supracitado, 358 eram filhos de mães com diagnóstico de PE.

No mesmo período, foram admitidos na UTIN do CHC-UFPR 330 RNs, sendo 230 pré-termos.

3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos os pacientes:

- a) Internados na UTIN do CHC-UFPR no período de 1º de agosto de 2018 a 31 de julho de 2019, com idade gestacional ao nascimento menor ou igual a 36 semanas e seis dias.
- b) Com coleta de pelo menos um hemograma com plaquetas na primeira semana de vida.
- c) Nascidos no CHC-UFPR, para que se pudesse ter acesso ao prontuário da mãe.
- d) Cujos responsáveis aceitaram participar do estudo mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Para os pais com menos de 18 anos completos, foi aplicado de forma complementar o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE), que não excluiu a necessidade do TCLE (Apêndices 1 e 2, respectivamente).

3.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram critérios de exclusão:

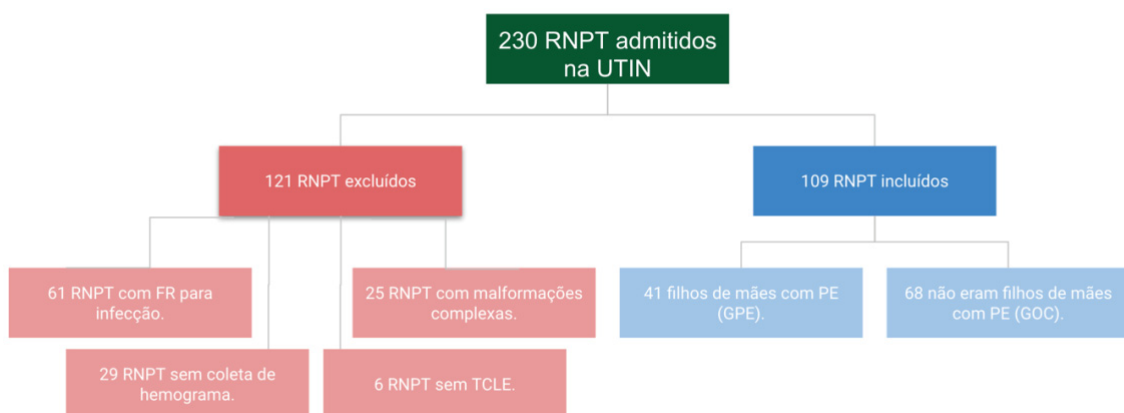
- a) RNs com outros fatores de risco para infecção, como corioamnionite materna, infecção do trato urinário materna, febre materna, colonização materna por *Streptococcus agalactiae*, tempo de bolsa rota maior ou igual a 18 horas e antibioticoterapia materna terapêutica no momento do parto.
- b) Portadores de malformações complexas ou incompatíveis com a vida.

3.7 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Dos 230 RNPTs admitidos na UTIN no período de 1º de agosto de 2018 a 31 de julho de 2019, 121 foram excluídos do estudo – 61 por apresentarem fatores de risco para infecção materna, 25 por apresentarem malformações complexas, 29 por não terem sido coletados hemogramas e seis por não haver TCLE assinado (devido à recusa do responsável ou ao não entendimento dele a respeito da língua portuguesa, no caso de pacientes estrangeiros).

Dos 109 RNPTs incluídos no estudo, 41 eram filhos de mães com PE e, portanto, entraram no Grupo Pré-Eclâmpsia (GPE), enquanto 68 não eram filhos de mães portadoras de PE, tendo sido alocados no grupo de controle, identificado como Grupo Outras Causas (GOC).

FIGURA 1 – TOTAL DE RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMOS ADMITIDOS DA UTIN NO PERÍODO DE 01/08/2018 A 31/07/2019 E SUA DISTRIBUIÇÃO ENTRE INCLUÍDOS E EXCLUÍDOS DO ESTUDO



FONTE: A autora (2021).

Dos 109 pacientes incluídos no estudo, dois foram transferidos para a UTIN da Maternidade Victor Ferreira do Amaral, que faz parte do CHC-UFPR. Assim, mesmo internados em outra maternidade do complexo, tiveram seus dados coletados e seu internamento acompanhado pela pesquisadora, sem a necessidade de serem excluídos do estudo.

3.8 AMOSTRA E TÉCNICA DE AMOSTRAGEM

Todos os pacientes que preencheram os critérios de inclusão constituíram a população de estudo e não foram selecionados por nenhum método de amostragem.

3.9 VARIÁVEIS DE ESTUDO

O estudo se desenvolveu por meio da análise retrospectiva da evolução da gestação, a partir da revisão de prontuários das mães portadoras de PE cujos filhos foram incluídos no estudo, como também pela análise dos dados desses RNs na primeira semana de vida.

Foi realizada análise transversal de RNs internados na UTIN do CHC-UFPR, seguindo os critérios de inclusão e exclusão já relacionados. Foram coletados dados do nascimento, bem como resultados de exames laboratoriais que já fazem parte da rotina do serviço. Além disso, foi feita análise prospectiva da evolução clínica do paciente enquanto internado na UTIN na primeira semana de vida.

Com relação aos dados maternos, foram coletadas as informações explicitadas a seguir.

3.9.1 Idade materna, data da última menstruação e número de consultas de pré-natal

Tais dados constavam na carteirinha de pré-natal da paciente, no cadastro hospitalar e na ficha de admissão do serviço de obstetria.

3.9.2 Resultado da última ultrassonografia realizada no terceiro trimestre: peso fetal e percentil do peso e resultado da dopplervelocimetria

O peso fetal, constante no laudo da última ultrassonografia, é estimado a partir das medidas biométricas do feto – circunferência cefálica, diâmetro biparietal, circunferência abdominal e comprimento do fêmur. Tais parâmetros são colocados na escala de Hadlock e o peso, estimado. O valor de peso também é calculado em percentil, sendo percentis abaixo de 10 considerados fetos com restrição de crescimento ou pequenos para a idade gestacional (FIGUERAS; GRATACÓS, 2014).

A dopplervelocimetria, por sua vez, consiste na medida indireta, por efeito *Doppler*, do fluxo sanguíneo arterial ou venoso através de um vaso. No caso da dopplervelocimetria fetal, utilizam-se uma das artérias umbilicais e a artéria cerebral média. A análise do fluxo permite estimar o Índice de Pulsatilidade (IP) do vaso, ou seja, o grau de resistência que ele apresenta.

A resistência ao fluxo sanguíneo nas artérias umbilicais depende diretamente das condições da circulação uteroplacentária. Alterações no desenvolvimento ou no funcionamento dos espaços intervilosos podem, em algumas situações, provocar alterações no fluxo das artérias umbilicais, com a resistência ao fluxo sanguíneo tornando-se aumentada.

Na avaliação dopplervelocimétrica da artéria umbilical, o IP tem estrita relação com o pleno funcionamento da placenta, refletindo a proporção de vilosidades coriais que desempenham corretamente as suas funções de trocas gasosas entre mãe e feto. Nas situações em que o IP se encontra abaixo do percentil 95% para a idade gestacional, tem-se que entre 75% e 100% das vilosidades funcionam adequadamente. Acima do percentil 95%, essa proporção cai para 50% a 75% das vilosidades. Nos casos de diástole zero, apenas 25% a 50% das vilosidades realizam as trocas corretamente, implicando falência placentária grave. Já quando se tem a diástole reversa, essa proporção é de menos de 25%, o que está relacionado com elevada incidência de acidemia fetal e morbidade neonatal (HEIDWEILLER-SCHREURS *et al.*, 2018).

A resposta fetal diante da hipóxia crônica provocada pela insuficiência placentária é avaliada pelo estudo do *Doppler* da artéria cerebral média. Devido à redistribuição do fluxo sanguíneo fetal no estado de hipóxia, há uma priorização de fluxo a determinados órgãos e sistemas, como as adrenais, o miocárdio e o cérebro, o que caracteriza a centralização fetal. Mensura-se esse estado de centralização por intermédio do estudo da artéria cerebral média, que demonstra um aumento do fluxo diastólico e uma diminuição da resistência em sua circulação. Assim, valores de IP abaixo do percentil 5 para a idade gestacional são considerados anormais (PASTORE; JALES, 2016).

Dessa forma, a partir dos dados ultrassonográficos do último exame realizado pela paciente, coletaram-se dados de peso estimado, percentil de peso e presença de alterações na análise dopplervelocimétrica.

3.9.3 Idade gestacional ao diagnóstico de pré-eclâmpsia

O diagnóstico de PE foi dado conforme critérios apresentados na seção 2.1.1, ou seja, presença de níveis tensionais elevados (pressão arterial sistólica maior ou igual a 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica maior ou igual a 90 mmHg) em pelo menos duas medidas, em gestações acima de 20 semanas, associada à presença de proteinúria ou alterações em órgão-alvo (FEBRASGO, 2018).

Foi avaliada em prontuário materno a idade gestacional em que esse diagnóstico foi realizado, uma vez que, quando presente em idades gestacionais precoces (abaixo de 32 semanas), a PE tende a se manifestar de forma mais grave (ACOG, 2020).

3.9.4 Níveis tensionais máximos

Os níveis pressóricos máximos apresentados pela paciente durante o internamento também foram coletados em prontuário, na ficha de dados vitais da enfermagem.

3.9.5 Presença de síndrome HELLP nas pacientes com pré-eclâmpsia

Conforme definição de síndrome HELLP na seção 2.1.3, foi observado se as pacientes com diagnóstico de PE tinham, em prontuário, diagnóstico formal de HELLP ou (i) presença de anemia hemolítica microangiopática – hemoglobina sérica abaixo de 11,0 g/dL (gramas por decilitro) e presença de esquizócitos em sangue periférico (esquizócitos são glóbulos vermelhos fragmentados; NEAVE; SCULLY, 2018); (ii) aumento das enzimas hepáticas (aspartato aminotransferase acima de 40 U/L e/ou alanina aminotransferase acima de 56 U/L); ou (iii) presença de trombocitopenia (níveis séricos de plaquetas abaixo de 150.000/mm³).

3.9.6 Presença de doenças maternas na gestação ou no parto

A presença de doenças crônicas maternas, como *diabetes mellitus* prévia ou gestacional, hipertensão crônica, hipotireoidismo, doenças psiquiátricas ou outras que

pudessem interferir no desfecho gestacional, também foi retirada do prontuário e incluída no banco de dados.

3.9.7 Idade gestacional e tipo de parto

A idade gestacional do parto pré-termo, bem como a via de parto (vaginal ou cesariana), foi coletada do prontuário materno, especificamente da ficha de parto. Para o cálculo da idade gestacional, foi utilizada tanto a Data da Última Menstruação (DUM) quanto a idade gestacional à primeira ultrassonografia realizada (ZUGAIB, 2016).

Verificou-se a quantidade de dias que se passaram da DUM até o dia do parto e dividiu-se por sete. O valor inteiro, resultado da divisão, foi o número de semanas da gravidez e o resto da divisão foi o número de dias passados na última semana. Havendo em prontuário ultrassonografia realizada entre oito a treze semanas gestacionais e seis dias, foi também calculada a idade gestacional ao parto a partir dessa informação. A partir dessas duas informações e considerando que a ultrassonografia do primeiro trimestre pode apresentar margem de falha de cinco dias em seu resultado, definiu-se a idade gestacional no momento do parto (ZUGAIB, 2016).

Nos casos em que houve dúvida quanto à DUM e a paciente não apresentava ultrassonografia precoce, foi utilizada estimativa pós-natal de idade gestacional (escala de New Ballard) (BALLARD *et al.*, 1991).

Quanto aos dados dos RNs internados na UTIN foram coletados do seu prontuário, sendo atualizados diariamente durante a primeira semana de vida e mais uma vez no dia da alta. Os dados explicitados na sequência foram coletados e posteriormente analisados.

3.9.8 Presença de pré-eclâmpsia materna

Tal dado também constava em prontuário materno e usualmente era citado em prontuário do RN. Foi realizada dupla checagem, para certificar-se de que os critérios diagnósticos para PE foram preenchidos em prontuário materno.

3.9.9 Causa da prematuridade: eletiva ou espontânea

A prematuridade eletiva ocorre quando o nascimento de fetos abaixo de 37 semanas acontece sem a vigência de Trabalho de Parto Prematuro (TPP) ou rotura prematura de membranas ovulares. Trata-se de decisão da equipe pela resolução da gestação devido a complicações maternas ou fetais (MCGOLDRICK *et al.*, 2020).

Já a prematuridade espontânea tem por principal causa processos infecciosos maternos, ainda que até 40% não tenha etiologia definida. Assim, pacientes em TPP são rotineiramente investigadas quanto a infecção, através de exame físico (avaliação de sinais vitais, tônus uterino, batimentos cardíacos fetais, secreção vaginal) e de exames complementares como hemograma, proteína C reativa, parcial de urina e urocultura (ZUGAIB M, 2016). As pacientes obstétricas em TPP com investigação suspeita ou confirmada de processo infeccioso foram excluídas do estudo.

Foi observado em prontuário se o parto prematuro foi realizado de maneira eletiva ou espontânea.

3.9.10 Dados do nascimento: sexo, peso, escore de Apgar, escala de New Ballard e curva de Fenton para peso

Os RNs foram classificados quanto ao gênero: feminino ou masculino; ao peso ao nascimento em gramas; à escala de Apgar no primeiro e no quinto minutos de vida; à idade gestacional estimada pela escala de New Ballard quando havia incerteza sobre a idade gestacional; e à relação peso-idade gestacional.

Em 1952, Dra. Virginia Apgar, uma anesthesiologista da Universidade Columbia, desenvolveu o escore de Apgar, que é um método rápido de avaliação do RN imediatamente após o parto. Ainda hoje, o escore de Apgar permanece como método de escolha de avaliação de RNs na sala de parto e é endossado tanto pelo Colégio Americano de Ginecologistas e Obstetras quanto pela Academia Americana de Pediatria.

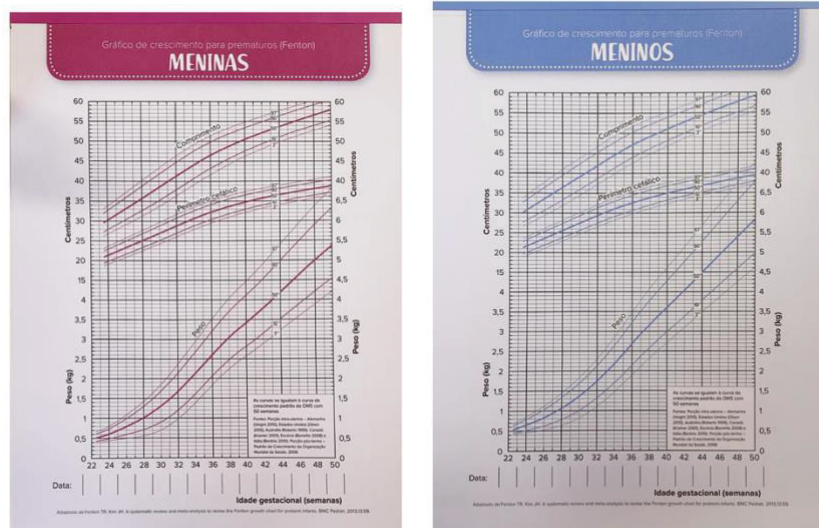
Os elementos do escore de Apgar incluem cor, frequência cardíaca, reflexos, tônus muscular e frequência respiratória. Cada elemento é graduado com nota 0 (zero), 1 ou 2, sendo o escore feito no primeiro e quinto minutos de vida de todos os RNs e continuado a cada cinco minutos para aqueles com nota menor ou igual a 7 no quinto minuto de vida, bem como naqueles em que houve necessidade de manobras

de ressuscitação. Escores entre 7 e 10 são considerados tranquilizadores (SIMON; HASHMI; BRAGG, 2021).

Nos casos em que houve dúvida quanto à idade gestacional ao nascimento a partir dos dados maternos (DUM ou idade gestacional em ultrassonografia precoce), foi adotada a estimativa pós-natal da idade gestacional pela escala de New Ballard (BALLARD *et al.*, 1991). Trata-se do sistema mais amplamente aceito para estimativa pós-natal de idade gestacional, sendo uma ferramenta de avaliação de gestação simples e precisa, com boa confiabilidade inter-racial e válida para RNs em populações amplamente diferentes (SINGHAL *et al.*, 2017).

O peso do RN ao nascimento foi correlacionado com sua idade gestacional, classificando-o em pequeno para a idade gestacional, adequado para a idade gestacional ou grande para a idade gestacional. Para essa classificação, foi utilizada a curva proposta por Fenton e Kim para RNPTs (FENTON; KIM, 2013), estratificada segundo o gênero, conforme Figura 2.

FIGURA 2 – GRÁFICOS DE CRESCIMENTO PARA PREMATUROS, ESTRATIFICADOS POR GÊNERO



PhotoScan do Google Fotos

PhotoScan do Google Fotos

FONTE: Adaptado de Fenton e Kim (2013).

Os RNs com peso entre os percentis 10 e 90 foram considerados adequados para a idade gestacional. Quando o peso se encontrava acima do percentil 90, classificava-se o RN como grande para a idade gestacional, enquanto o peso abaixo do décimo percentil classificava o RN como pequeno para a idade gestacional.

3.9.11 Contagem de leucócitos, contagem de neutrófilos, contagem de bastões, contagem de plaquetas e horas de vida no momento da coleta

Como parte dos critérios de inclusão, estavam RNs com coleta de pelo menos um hemograma com plaquetas na primeira semana de vida. Desse exame laboratorial, coletou-se o valor de leucócitos totais por mm^3 , de neutrófilos por mm^3 e de plaquetas, também por mm^3 . Já a contagem de bastões ocorreu em valores percentuais aos leucócitos.

Quando o RN foi submetido à nova coleta de hemograma na primeira semana de vida, essa segunda coleta teve os mesmos dados recrutados e posteriormente analisados. Foi também anotado o número de horas de vida na primeira e na segunda coletas.

A dosagem de leucócitos foi interpretada nos resultados de forma quantitativa.

A neutropenia foi definida como contagem absoluta de neutrófilos inferior a $1.000/\text{mm}^3$ (HENRY; CHRISTENSEN, 2015), enquanto a trombocitopenia foi definida como contagem plaquetária menor que $150.000/\text{mm}^3$.

O estudo não indicou o tipo de exame ou o momento de realização, tão somente utilizou os resultados das coletas preconizadas pelo serviço de Neonatologia, uma vez que, por questões éticas, não são autorizadas coletas em momentos que não os preconizados por protocolo na instituição ou por decisão da equipe durante visita médica.

De acordo com a rotina da UTIN do CHC-UFPR, descrita em 2014, o hemograma faz parte dos exames complementares solicitados quando há suspeita de infecção, sendo coletado com 18 horas de vida do RN. Posteriormente, na vigência de antibioticoterapia, o hemograma é coletado novamente 48 horas após o início da medicação. Ainda, novas coletas são realizadas a qualquer tempo na vigência de sinais ou sintomas de infecção.

3.9.12 Presença de complicações da prematuridade

As complicações da prematuridade expostas a seguir foram aventadas nos prontuários dos RNs durante todo o período do internamento em UTIN.

3.9.12.1 Displasia broncopulmonar

A DBP é uma doença pulmonar crônica com características clínicas, radiológicas e histológicas próprias. Acomete, em geral, os RNs prematuros submetidos à oxigenoterapia e ventilação mecânica nos primeiros dias de vida. Desde a sua descrição, na década de 1960, observou-se um grande progresso na assistência perinatal, como o maior uso de corticoide antenatal, a viabilização da terapêutica com o surfactante exógeno e o surgimento de técnicas de monitoração não invasiva e de ventilação mecânica. Tais fatos contribuíram para o aumento da sobrevivência de RNs cada vez mais imaturos e, em consequência, a diminuição da incidência da DBP (MONTE *et al.*, 2005).

Em 1979, Bancalari *et al.* definiram a DBP como insuficiência respiratória no neonato que necessitou de pelo menos três dias de ventilação mecânica e que evoluiu dependente de oxigênio por mais de 28 dias de vida, apresentando sinais de aumento de trabalho respiratório e alterações radiológicas pulmonares. Clinicamente, o sinal mais característico é a presença de retração esternal. Esse foi o critério mais utilizado na década de 1980 e início dos anos 1990.

No entanto, nem a classificação de Bancalari *et al.* (1979), nem outras que vieram depois determinavam com precisão a gravidade da lesão pulmonar. Com as mudanças no perfil epidemiológico e nas características clínicas e histopatológicas da doença, realizou-se uma conferência de consenso nos Estados Unidos organizada pelo Instituto Nacional de Saúde da Criança e Desenvolvimento Humano e Instituto Nacional do Sangue, Pulmão e Coração, em conjunto com o Departamento de Doenças Raras, com o objetivo de estabelecer uma uniformização na terminologia, definir critérios de gravidade e instituir estratégias de prevenção e tratamento para a DBP; com isso, foram propostos novos critérios diagnósticos e de avaliação da gravidade da doença. Assim, a DBP deve ser considerada em qualquer neonato que permanece dependente de oxigênio em concentrações acima de 21% por um período maior ou igual a 28 dias. Tal paciente, de acordo com a idade gestacional de nascimento, deve ser submetido à reavaliação diagnóstica e à determinação da gravidade da doença. As alterações radiológicas, apesar de comumente presentes, foram consideradas de interpretação inconsistente, não sendo utilizadas para a definição ou avaliação da gravidade da DBP, de acordo com o consenso (PRINCIPI; DI PIETRO; ESPOSITO, 2018).

Quando constante em prontuário o diagnóstico de DBP, considerou-se que houve discussão dos critérios definidores por parte da equipe assistente.

3.9.12.2 Retinopatia da prematuridade

A retinopatia da prematuridade (ROP) é uma retinopatia vasoproliferativa que ocorre principalmente, embora não exclusivamente, em RNs prematuros, sendo a principal causa de cegueira em crianças de países desenvolvidos. Além da prematuridade, o uso de oxigênio suplementar contribui para sua fisiopatologia, pela inibição do VEGF da retina. Embora a terapia de ablação, crioterapia ou fotocoagulação com *laser* possam diminuir a cegueira em 25% dos casos graves, sequelas de defeitos visuais são significativas (BROXTERMAN; HUG, 2016).

O diagnóstico é dado por meio do exame de oftalmoscopia indireta, realizado pelo oftalmopediatra e solicitado no serviço em todos os RNs com peso ao nascimento menor que 1.500 g ou idade gestacional abaixo de 32 semanas ou, ainda, naqueles com peso ao nascimento entre 1.500 e 2.000 g ou idade gestacional acima de 32 semanas, mas que tenham recebido oxigênio suplementar por período superior a cinco dias (BROXTERMAN; HUG, 2016).

Ainda que a ROP seja classificada quanto à gravidade, à localização e à extensão, neste estudo incluiu-se somente a informação de sua presença ou ausência.

3.9.12.3 Enterocolite necrosante

A ECN é uma inflamação grave do trato gastrointestinal que acomete principalmente RNs prematuros e está associada a elevadas taxas de mortalidade. A prematuridade é seu principal fator de risco e mais de 90% dos RNs afetados nascem com menos de 37 semanas de gestação (FANARROF; FANARROF, 2015).

A doença se manifesta por intolerância à alimentação enteral, enterorragia, sangue oculto nas fezes, vômitos alimentares e/ou biliosos e distensão abdominal. Detectados tais sintomas, a realização de exames por métodos de imagem se faz necessária para confirmação do diagnóstico e acompanhamento. A radiografia simples de abdome é a técnica mais frequentemente empregada para investigar RN

com ECN, sendo o sinal radiológico mais precoce a distensão de alças intestinais (MEISTER; DOHENY; TRAVAGLI, 2020).

Bell *et al.* (1976) classificaram a doença em estádios de acordo com a gravidade. A terapêutica baseia-se na classificação e consiste desde jejum e sonda nasogástrica de grosso calibre para aspiração sequencial da secreção gástrica até nutrição parenteral total, antibioticoterapia, chegando a tratamento cirúrgico nos casos de perfuração intestinal.

Quando constante em prontuário o diagnóstico de ECN, considerou-se que houve discussão dos critérios definidores por parte da equipe assistente.

3.9.12.4 Hemorragia peri-intraventricular

A Hemorragia peri-intraventricular (HPIV) ocorre em 30% a 40% dos RNs com peso de nascimento inferior a 1.500 g e em 50% a 60% daqueles com peso de nascimento menor que 1.000 g. Em 60% dos casos, acontece nas primeiras 24 horas, em 85%, nas primeiras 72 horas e em 95%, na primeira semana de vida (DORNER *et al.*, 2018).

A HPIV pode ser assintomática. Entretanto, em até 50% dos casos, o diagnóstico pode ser feito mediante dados clínicos. As manifestações clínicas, quando presentes, podem ser insidiosas (anemia, hipotensão, bradicardia, apneia, hipotonia, hipoatividade, abaulamento de fontanela) ou catastróficas (convulsões, coma, irregularidade respiratória, postura em descerebração, midríase e/ou pupilas não fotorreagentes, quadriplegia flácida) (LEIJSER; VRIES, 2019).

A ecografia cerebral é o método diagnóstico de escolha e deve ser realizada rotineiramente nos pacientes selecionados, visto que o diagnóstico baseado exclusivamente em dados clínicos é inadequado (DORNER *et al.*, 2018).

Na rotina da UTIN do CHC-UFPR, adota-se protocolo para solicitação de ecografia cerebral, conforme Quadro 1.

QUADRO 1 – ROTINA DE ECOGRAFIA CEREBRAL NA UTIN DO CHC-UFPR

1. Recém-nascidos com idade gestacional menor que 32 semanas ou peso de nascimento inferior a 1500g;
2. Recém-nascidos maiores que apresentaram fatores de risco ou suspeita clínica de HPIV;
3. Idade - entre 3 e 7 dias de vida, repetir após 1 semana, ou antes, se houver suspeita clínica. Se houver HPIV, repetir o exame após 4-7 dias, pois em 20 a 40% dos casos há progressão da hemorragia. Repetir a cada 14 dias para acompanhar a presença de dilatação ventricular e desenvolvimento de hidrocefalia.

FONTE: CHC-UFPR (2014).

Assim, embora a coleta de dados deste estudo não inclua a pesquisa da ecografia cerebral, sabe-se que o diagnóstico de HPIV no prontuário foi realizado a partir da confirmação da lesão em exame de imagem.

3.9.12.5 Persistência do canal arterial

O Canal Arterial (CA) ou ducto arterioso é um largo vaso que comunica a artéria pulmonar com a aorta no feto, sendo uma estrutura de grande importância nesse período da vida, pois uma maior porção do débito ventricular combinado passa através dessa comunicação à aorta descendente e à placenta. Isso se deve ao maior volume ejetado pelo ventrículo direito e à pequena quantidade de sangue direcionado aos pulmões. Esse sangue contém uma pressão de oxigênio menor que o da aorta (VETTUKATTIL, 2016).

Ao nascimento, com a insuflação dos pulmões e redução da resistência vascular pulmonar, esse fluxo é redirecionado preferencialmente para o leito vascular pulmonar e ocorre a constrição do ducto arterioso, que, na verdade, se dá em dois tempos. Logo após o nascimento, inicia-se a constrição funcional, sendo que em cerca de 20% dos RNs a termo o CA se fecha com 24 horas de vida, em 82%, 48 horas e em 100%, 96 horas. Nos RNPTs, por sua vez, o fechamento espontâneo acontece em 42% dos pacientes em 48 horas, 23% após 48 horas e 15% após o terceiro dia. Depois desse período, é pouco provável que o CA se feche. O fechamento funcional é seguido do fechamento anatômico, que, enquanto não ocorre, mantém a possibilidade de sua reabertura (MIYAGUE, 2005).

A maior incidência de persistência do CA em RNs prematuros (20% a 80%) está relacionada com a prematuridade por si só, como também com a presença de Síndrome de Desconforto Respiratório (SDR). Além disso, observa-se, diante de

infecção, maiores níveis de prostaglandinas, favorecendo sua ocorrência (MIYAGUE, 2005).

O *shunt* esquerda-direita provocado pela persistência do CA causa, em última análise, redução da perfusão arterial sistêmica, resultando em aumento de risco de ECN, HIC e ROP, especialmente em RNs abaixo de 28 semanas. Existe ainda maior risco de hemorragia pulmonar e DBP, seja pela maior necessidade de ventilação mecânica, seja pelo edema pulmonar (FANARROF; FANARROF, 2015). O diagnóstico é clínico, observando-se ganho de peso, taquicardia, estabilização ou deterioração do quadro de desconforto respiratório na fase de melhora ou de desmame da ventilação mecânica, apneia, sopro sistólico ou contínuo, aumento da amplitude dos pulsos periféricos, pulso palmar palpável, precórdio hiperdinâmico, taquipneia, hepatomegalia e oligúria. O diagnóstico é complementado com uso de radiografia de tórax, eletrocardiografia e ecocardiografia (VETTUKATTIL, 2016).

Novamente, o estudo utilizou dados de prontuário, em que a equipe responsável pela visita, após discussão clínica, estabelecia o diagnóstico de persistência do CA.

3.9.12.6 Sepsis

A sepsis neonatal é uma complicação grave e frequente, principalmente em prematuros de muito baixo peso. Com relação à sua classificação, pode ser subdividida em duas categorias: (i) precoce, ocorrendo nas primeiras 72 horas de vida e caracterizando-se, em geral, por uma infecção multissistêmica grave, frequentemente com pneumonia, adquirida por transmissão vertical, que evolui para óbito em 15% a 50% dos casos; (ii) tardia, que ocorre após o terceiro dia de vida, em geral na segunda semana, e caracteriza-se por uma doença lentamente progressiva, adquirida por via vertical ou no ambiente pós-natal, frequentemente com infecção focal, sendo a meningite uma manifestação comum e com mortalidade de 10% a 15% (FANARROF; FANARROF, 2015).

A incidência de sepsis precoce nos Estados Unidos é em torno de 0,77 caso por cada 1.000 nascidos vivos. A meningite neonatal ocorre em 15% a 25% dos RNs sépticos, sendo mais frequente em prematuros de muito baixo peso e na forma tardia de infecção por GBS. A partir da implementação da antibioticoprofilaxia intraparto em

mulheres colonizadas pelo GBS, a incidência global de sepse precoce caiu abruptamente (SHANE; SÁNCHEZ; STOLL, 2017).

Como fatores de risco para sepse neonatal, destacam-se a colonização do trato genitourinário materno por GBS anteparto, sem a devida profilaxia no intraparto; rotura de membranas amnióticas por um tempo maior que 18 horas; e presença de corioamnionite (PROCIANOY; SILVEIRA, 2020).

Na UTIN do CHC-UFPR, adotam-se como critérios para investigação de sepse neonatal: a presença de amniorrexe prematura, amniorrexe prolongada (acima de 18 horas), corioamnionite clínica, presença de infecções maternas no momento do parto, presença de prematuridade abaixo de 34 semanas sem causa definida e RN com sinais clínicos de infecção. Na vigência dessas condições, exames para triagem de infecção neonatal são propostos, como hemograma com contagem de plaquetas, contagem diferencial de leucócitos, proteína C reativa, hemocultura, parcial de urina e urocultura e, se necessário, avaliação do liquor e radiografia de tórax.

Neste estudo, o diagnóstico de sepse e sua classificação em precoce ou tardia foi dado pela equipe assistente da UTIN a partir das manifestações clínicas e dos exames laboratoriais e constou em prontuário. Os RN foram considerados sintomáticos na presença de taquipneia persistente, intolerância alimentar, distensão abdominal, irritabilidade, letargia e/ou apneia. Para os casos de sepse encontrados, foram descritos nos resultados o tipo de sepse (precoce ou tardia) e se houve confirmação laboratorial por hemocultura positiva.

Durante várias décadas, os estafilococos coagulase-negativos têm sido a causa mais comum de infecções da corrente sanguínea nosocomiais em UTIN e são responsáveis pela maioria dos casos de sepse de início tardio em RNPT. Infecções por estas bactérias gram-positivas estão mais frequentemente associadas a cateteres venosos centrais. Essas bactérias fazem parte da flora normal da pele humana. O *Staphylococcus epidermidis* é a espécie mais comum de estafilococos coagulase-negativo isolada da pele humana e mucosas. A maioria dos RN é colonizada na primeira semana de vida a partir da passagem pelo canal de parto e exposição repetida aos cuidadores colonizados (FANARROF; FANARROF, 2015).

Infecções neonatais por estafilococo coagulase-negativo normalmente se apresentam sem sinal de localização com febre, dificuldade respiratório de início recente, ou deterioração do estado respiratório. Outros sinais inespecíficos comuns de sepse por estafilococo coagulase-negativo incluem apneia, bradicardia, má

perfusão, má aceitação alimentar, irritabilidade e letargia. A infecção indolente é mais comum do que a doença fulminante, com mortalidade inferior a 15%. No entanto, as infecções por estafilococo coagulase-negativo são uma fonte importante de morbidade levando ao aumento à exposição aos antibióticos, tempo de permanência e custos hospitalares (FANARROF; FANARROF, 2015).

No presente estudo, o diagnóstico de sepse tardia pelo estafilococo coagulase-negativo foi feito quando o RN apresentava sinais clínicos compatíveis com infecção, alteração laboratorial de hemograma e/ou de PCR e hemocultura positiva para a bactéria.

3.9.13 Desfecho na primeira semana de vida: óbito, sobrevida, tempo de permanência na UTIN

Observou-se o desfecho do RN na primeira semana de vida: óbito (que, se presente, teve sua causa detalhada) ou sobrevida. Para aqueles que sobreviveram à primeira semana de vida, constatou-se o tempo de permanência em UTIN.

3.10 PROCEDIMENTO DO ESTUDO

Os RNs admitidos na UTIN no período de coleta de dados que preencheram os critérios de inclusão e não se enquadraram nos critérios de exclusão foram admitidos no estudo de maneira consecutiva. Aqueles cujas mães eram portadoras de PE foram direcionados ao GPE, enquanto os demais foram incluídos no GOC.

Os prontuários dos RNs foram analisados diariamente até a alta, coletando os dados previamente descritos. Também foi realizada análise retrospectiva quanto à evolução da gestação, por meio da revisão de prontuários das mães portadoras de PE cujos filhos foram incluídos no estudo.

A revisão dos prontuários e a coleta de dados foram realizadas pela pesquisadora e por dois alunos bolsistas de iniciação científica, previamente treinados e que participaram da pesquisa durante todo o período de coleta.

3.11 REGISTRO E GERENCIAMENTO DE DADOS

Os dados foram coletados em ficha de papel, conforme demonstrado no Apêndice C. Posteriormente, uma vez por semana, os dados foram tabulados em planilha de Excel para análise estatística, pela autora ou pelos alunos bolsistas.

3.12 PROCEDIMENTOS ESTATÍSTICOS

As medidas de tendência central e de dispersão foram expressas em médias e DP (média + DP) e as de distribuição assimétrica, em medianas, valores mínimo e máximo (mediana, mínimo – máximo). As variáveis categóricas estão expressas em frequência absoluta e relativa.

Para a estimativa da diferença entre variáveis contínuas, foram aplicados o teste t de Student e a análise de variância (Anova) para medidas repetidas, com teste *post-hoc* de Duncan, enquanto, para aquelas de distribuição assimétrica, o teste de Mann-Whitney e Anova de Kruskal-Wallis, com teste *post-hoc* de Mann-Whitney e de Wilcoxon. Já para a estimativa da diferença entre as variáveis categóricas, foram aplicados o teste exato de Fisher e o teste qui-quadrado de Pearson.

O tamanho da amostra foi estimado considerando o principal objetivo do estudo, qual seja, avaliar a variabilidade na contagem de neutrófilos e plaquetas entre os grupos de estudo, considerando poder de teste de 95%, nível de significância de 5%, diferença de 50.000 plaquetas e 4.000 neutrófilos entre os grupos com DP de 80.000 e 8.000, respectivamente, indicando amostra mínima de 55 e 85 casos.

3.13 ÉTICA EM PESQUISA

O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do CHC-UFPR, CAAE: 73131517.4.0000.0096, e aprovado no dia 9 de outubro de 2017 (Anexo A), assim como o TCLE e o TALE.

3.14 MONITORAÇÃO DA PESQUISA

A pesquisa foi realizada considerando as medidas de proteção, minimização de riscos, confidencialidade, responsabilidade do pesquisador e da instituição, de acordo com o compromisso firmado com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do CHC-UFPR, na ocasião da submissão do projeto.

3.15 FOMENTOS PARA A PESQUISA, PROFISSIONAIS E INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

O CHC-UFPR foi a única instituição participante. Dois alunos de graduação participaram como bolsistas, na fase de coleta de dados, com financiamento do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC). Não houve outros fomentos para a pesquisa.

4 RESULTADOS

Constituíram a amostra do estudo 109 gestantes e seus RNs, classificados em:

- a) GOC: RNs prematuros de outras causas que não a PE (n = 68).
- b) GPE: RNs prematuros por PE materna (n = 41).

Em relação ao pré-natal, apenas uma gestante não o realizou. As demais o fizeram somente no CHC-UFPR (n = 2), somente na unidade de saúde (n = 15) ou nos dois locais (n = 88). No GOC, predominou o número de consultas entre sete e dez, enquanto, no GPE, de quatro a seis (p = 0,05).

A média de idade gestacional no diagnóstico da PE, disponível em 37 casos, foi de 29,3 + 3,9 semanas de gestação, com pressão arterial sistólica máxima de 161,7 + 32,3 mmHg e diastólica máxima de 100,3 + 20,6 mmHg. Em 11 casos, não foi adotado nenhum tratamento ambulatorial e, nos demais, o tratamento foi feito com alfametildopa ou outras medicações, com dose média de 1.500 mg (miligrama), variando de 250 mg a 2.000 mg de alfametildopa.

A internação por causas clínicas (ou seja, para tratamento de intercorrências obstétricas e não para nascimento) foi necessária em 36 dos 41 casos no GPE (87,8%) e em um caso no GOC (1,5%) (p < 0,001). Além disso, entre as 41 gestantes com PE, sete apresentaram síndrome HELLP (17,1%).

As pacientes foram analisadas quanto ao resultado da última ultrassonografia obstétrica realizada na gestação, muitas vezes no próprio serviço de Obstetrícia do CHC-UFPR. O objetivo foi comparar pesos fetais e vitalidade fetal nos dois grupos, em exames realizados na mesma idade gestacional. Na Tabela 1, estão apresentadas as médias das idades gestacionais, em semanas, pela DUM e pela última ultrassonografia, a fim de avaliar se havia diferença entre os grupos com relação ao momento da realização da última ultrassonografia. Uma vez pareados os grupos, pôde-se avançar para a comparação de dados obtidos na ultrassonografia em questão.

TABELA 1 – IDADE GESTACIONAL CRONOLÓGICA E ECOGRÁFICA NA ÚLTIMA ECOGRAFIA OBSTÉTRICA REALIZADA – 2018 E 2019

	GOC (n = 68)	GPE (n = 41)	p
IG cronológica (dias)	31,8 ± 3,4	31,0 ± 3,4	0,31
IG ecográfica (dias)	31,2 ± 3,7	30,6 ± 3,4	0,39

FONTE: A autora (2021).

NOTAS: IG: idade gestacional. Teste estatístico: teste t de Student, $p < 0,05$.

Nesse exame, observou-se peso fetal inferior no GPE, com nível de significância limítrofe ($p = 0,07$), além de menor percentil do peso ($p < 0,001$), maior frequência de centralização fetal ($p < 0,001$) e maior relação umbílico-cerebral ($p < 0,001$) (Tabela 2).

TABELA 2 – CARACTERÍSTICAS ECOGRÁFICAS NA ÚLTIMA ULTRASSONOGRRAFIA REALIZADA NA GESTAÇÃO – 2018 E 2019

	GOC (n = 68)	GPE (n = 41)	p
Peso fetal (g)	1749,1 ± 752,2	1481,5 ± 754,0	0,07 ¹
Percentil do peso (%)	28 (1-99)	8 (1-99)	< 0,001²
Índice de líquido amniótico (mm)	100 (0-235)	97 (0-203)	0,31 ²
Grau da placenta			
0	25 (50,0%)	13 (39,4%)	0,28 ³
1	17 (34,0%)	16 (48,5%)	
2	8 (16,0%)	3 (9,1%)	
3	0 (0,0%)	1 (3,0%)	
Relação umbílico-cerebral	0,80 (0,43-1,46)	1,09 (0,00-0,83)	< 0,001²
Centralização fetal	9 (20,4%) n=44	24 (61,5%) n=39	< 0,001³

FONTE: A autora (2021).

NOTAS: Testes estatísticos: ¹ Teste t de Student. ² Teste de Mann-Whitney. ³ Teste qui-quadrado de Pearson, $p < 0,05$.

Na Tabela 3, estão apresentadas as principais doenças materno-fetais registradas na gestação e parto, tendo-se observado maior incidência de TPP no GOC, enquanto o GPE apresentou maiores taxas de centralização fetal e diástole reversa.

TABELA 3 – CONDIÇÕES MATERNO-FETAIS NA GESTAÇÃO E PARTO – 2018 E 2019

	GOC (n = 68)	GPE (n = 41)	p
TPP	34 (50,0%)	1 (2,5%)	< 0,001
Gemelaridade	11 (16,2%)	2 (4,9%)	0,06
RCIU	8 (11,8%)	8 (19,5%)	0,20
Centralização fetal	9 (13,2%) n=44	21 (51,2%) n=39	< 0,001
Diástole reversa	0 (0,0%) n=44	10 (24,4%) n=39	< 0,001
Diabetes gestacional	4 (5,9%)	3 (7,3%)	0,91
Macrossomia	2 (2,9%)	1 (2,4%)	0,65
Oligodrâmnio	4 (5,9%)	7 (17,1%)	0,06
Óbito fetal em um dos gêmeos	2 (2,9%)	0 (0,0%)	0,71
HAC	0 (0,0%)	4 (9,8%)	0,01
HELLP	0 (0,0%)	5 (12,2%)	0,01
Bolsa rota	4 (5,9%)	0 (0,0%)	0,29

FONTE: A autora (2021).

NOTAS: HAC: hipertensão arterial crônica. Teste estatístico: teste exato de Fisher, $p < 0,05$.

Outras condições materno-fetais com menor incidência e sem diferença estatística entre os grupos foram: asma materna, drogadição, colestase, mau controle glicêmico, miomatose uterina, iteratividade, falha na indução do trabalho de parto, placenta prévia, descolamento prematuro de placenta, sofrimento fetal, alterações em cardiocardiografia, hidropsia fetal, polidrâmnio e prolapso de cordão.

Observou-se, entre as pacientes com PE, maior frequência de parto cesárea ($p < 0,001$) (Tabela 4).

TABELA 4 – CONDIÇÕES MATERNAS NO MOMENTO DO PARTO E PERIPARTO – 2018 E 2019

	GOC (n = 68)	GPE (n = 41)	p
PAS máxima (mmHg)	124,5 ± 11,8	151,5 ± 15,2	< 0,001¹
PAD máxima (mmHg)	78,9 ± 9,2	98,7 ± 11,6	< 0,001¹
Parto CST	45 (66,2%)	39 (95,1%)	< 0,001²
Prematuridade espontânea	38 (55,9%)	1 (2,4%)	< 0,001²
Prematuridade com causa conhecida	43 (63,2%)	41 (100,0%)	< 0,001²
Tempo de bolsa rota (horas)	105 (2-900)	110 (3-240)	0,86 ³
Eclâmpsia	0 (0,0%)	2 (4,9%)	0,13 ²
Hemorragia puerperal	8 (11,8%)	2 (4,9%)	0,38 ⁴

FONTE: A autora (2021).

NOTAS: PAS: pressão arterial sistólica. PAD: pressão arterial diastólica. CST: cesárea segmentar transversa. Testes estatísticos: ¹ Teste t de Student. ² Teste exato de Fisher. ³ Teste de Mann-Whitney. ⁴ Teste qui-quadrado de Pearson/Yates.

Com relação ao RN, entre as pacientes com PE, verificaram-se menor idade gestacional ao parto ($p = 0,01$), menor peso ao nascer ($p < 0,001$), maior frequência de RN pequeno para a idade gestacional ($p < 0,001$), maior frequência de Apgar de

primeiro minuto abaixo de 3 ($p < 0,01$) e de quinto minuto abaixo de 7 ($p = 0,01$) (Tabelas 5 e 6).

TABELA 5 – CARACTERÍSTICAS DOS RECÉM-NASCIDOS – 2018 E 2019

	GOC (n = 68)	GPE (n = 41)	p
Idade gestacional (semanas)	33,1 ± 2,6	31,6 ± 3,5	0,01¹
Sexo			
Masculino	33 (48,5%)	35 (51,5%)	0,55 ²
Feminino	23 (56,1%)	18 (43,9%)	
Peso ao nascimento (g)	2047,2 ± 729,2	1531,5 ± 794,4	< 0,001¹
Estado nutricional			
PIG	7 (10,3%)	15 (37,5%)	
AIG	52 (76,5%)	22 (55,0%)	< 0,001³
GIG	9 (13,2%)	3 (7,5%)	

FONTE: A autora (2021).

NOTAS: PIG: pequeno para a idade gestacional. AIG: adequado para a idade gestacional. GIG: grande para a idade gestacional. Testes estatísticos: ¹ Teste t de Student. ² Teste exato de Fisher. ³ Teste qui-quadrado de Pearson.

TABELA 6 – ESCORE DE APGAR DOS RECÉM-NASCIDOS – 2018 E 2019

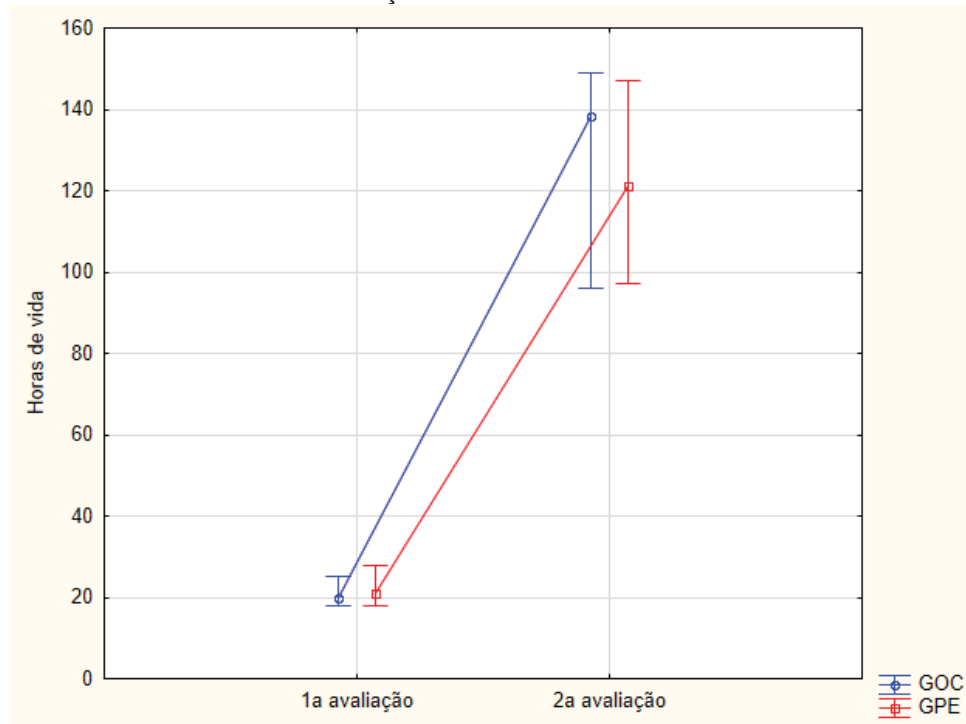
	GOC (n = 68)	GPE (n = 41)	p
Apgar 1º minuto			
< 3	5 (7,3%)	9 (21,9%)	
4 – 7	27 (39,7%)	24 (58,5%)	< 0,01
> 7	36 (52,9%)	8 (19,5%)	
Apgar 5º minuto			
< 3	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
4 – 7	9 (13,2%)	14 (34,1%)	0,01
> 7	59 (86,8%)	27 (65,8%)	

FONTE: A autora (2021).

NOTAS: Teste estatístico: teste qui-quadrado de Pearson.

Não se observou diferença entre os grupos relativamente ao número de horas de vida na primeira ($p = 0,56$) e segunda avaliação laboratorial ($p = 0,86$), dado utilizado para parear os grupos e permitir a análise dos resultados (Gráfico 1).

GRÁFICO 1 – MEDIANA DA IDADE DOS RECÉM-NASCIDOS EM HORAS DE VIDA NA PRIMEIRA E SEGUNDA AVALIAÇÕES LABORATORIAIS – 2018 E 2019

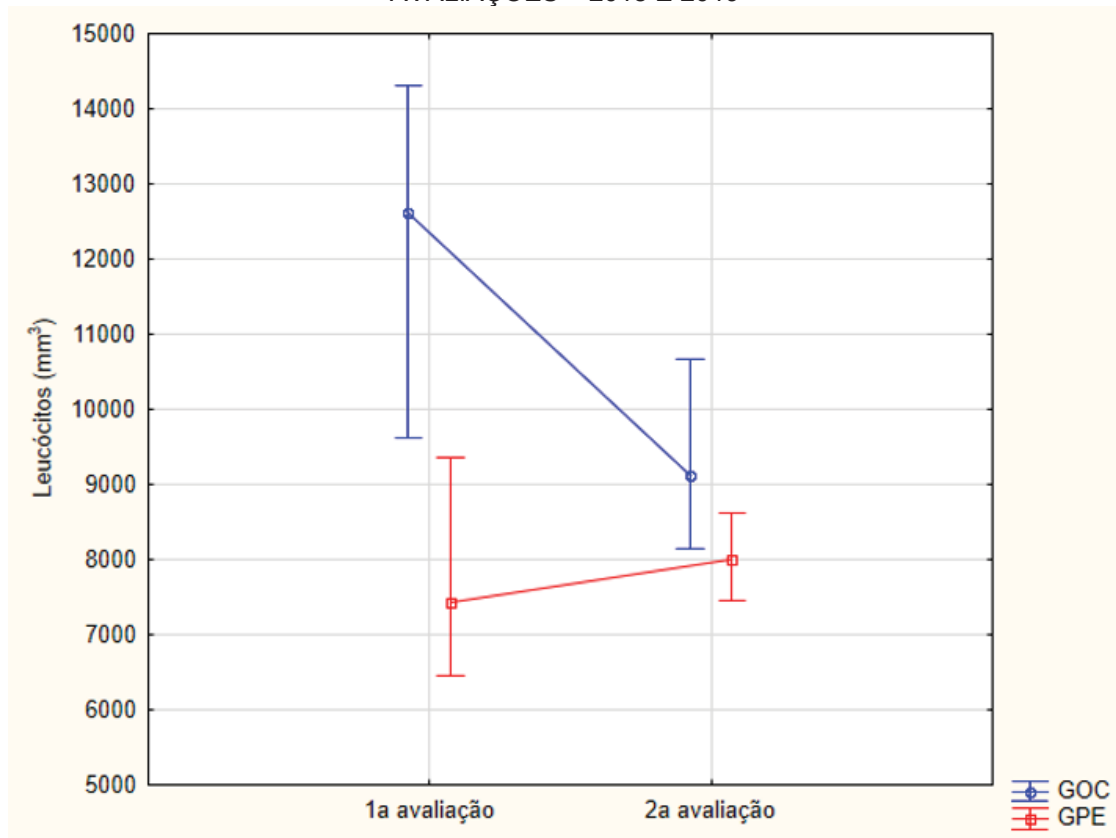


FONTE: A autora (2021).

NOTAS: O gráfico indica valores de mediana e intervalo de confiança de 95%. 1ª avaliação: n = 109
2ª avaliação: n = 93. Testes estatísticos: entre os grupos – Anova de Kruskal-Wallis, teste *post-hoc* de Mann-Whitney: primeira avaliação: p = 0,56; segunda avaliação: p = 0,86.

Não se observou alteração significativa na contagem de leucócitos entre as duas avaliações nos dois grupos ($p > 0,05$), mas, nos dois momentos, ela foi significativamente inferior no GPE ($p < 0,05$) (Gráfico 2).

GRÁFICO 2 – MEDIANA DA CONTAGEM DE LEUCÓCITOS NA PRIMEIRA E SEGUNDA AVALIAÇÕES – 2018 E 2019



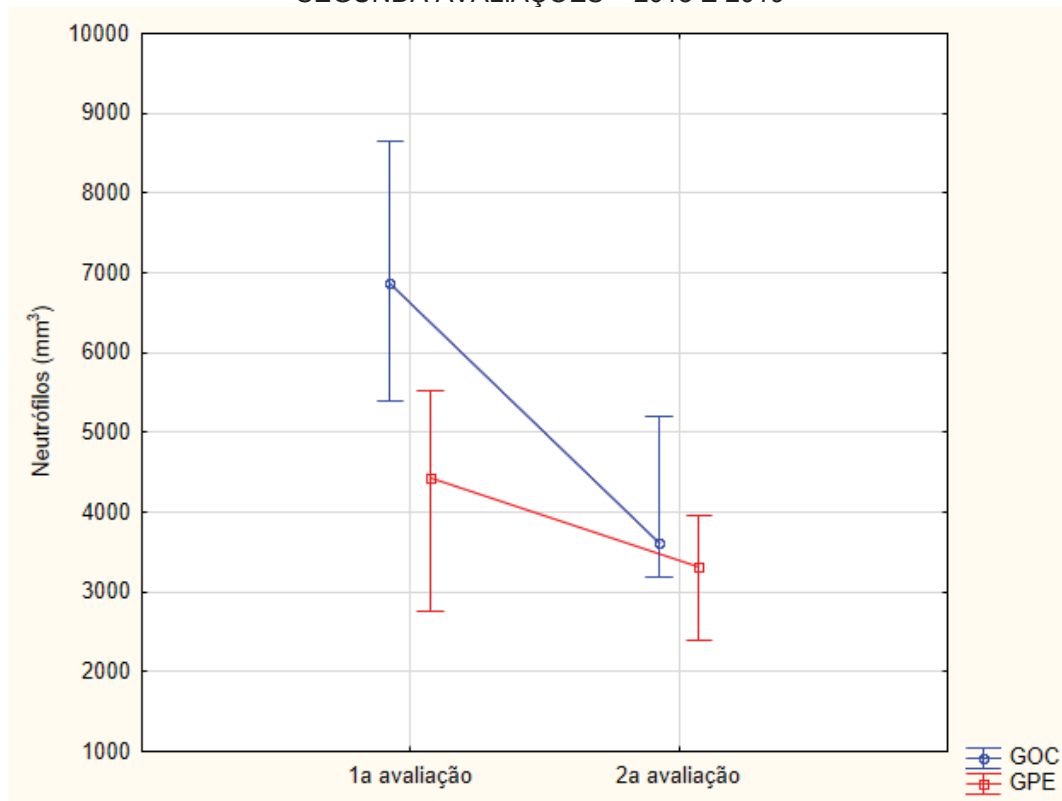
FONTE: A autora (2021).

NOTAS: O gráfico indica valores de mediana e intervalo de confiança de 95%. 1ª avaliação: n = 107
2ª avaliação: n = 64. Testes estatísticos: entre os grupos – Anova de Kruskal-Wallis, teste *post-hoc* de Wilcoxon: primeira avaliação: $p < 0,001$; segunda avaliação: $p = 0,04$. Entre os momentos – GOC: $p = 0,13$; GPE: $p = 0,76$.

A prevalência de neutropenia em RNPT de 40 mães portadoras de PE, cuja mensuração de contagem foi realizada, foi de 10% na primeira avaliação (quatro casos), com valores de 558, 636, 826 e 840 mil leucócitos, enquanto, em prematuros de outras causas, ela foi ausente ($p = 0,03$). Na segunda avaliação, de 29 pacientes com a medida disponível, a prevalência no GPE foi de 3,4% (um caso, 358.000) e no GOC, de 2,8% (um caso de 35 com medidas realizadas, com valor de 841.000), sem significância estatística entre os grupos.

Identificou-se diminuição significativa na contagem de neutrófilos no GOC ($p = 0,02$) entre a primeira e a segunda avaliação, enquanto no GPE não houve alteração significativa ($p = 0,34$). A contagem foi significativamente inferior no GPE na primeira avaliação ($p < 0,001$), mas foi semelhante entre os grupos na segunda avaliação ($p = 0,12$) (Gráfico 3). Ainda, não houve correlação entre o percentil do peso e leucócitos na primeira ($p = 0,26$) e segunda avaliação ($p = 0,16$), tampouco com os neutrófilos ($p = 0,08$ e $p = 0,02$, respectivamente).

GRÁFICO 3 – MEDIANA DA CONTAGEM ABSOLUTA DE NEUTRÓFILOS NA PRIMEIRA E SEGUNDA AVALIAÇÕES – 2018 E 2019



FONTE: A autora (2021).

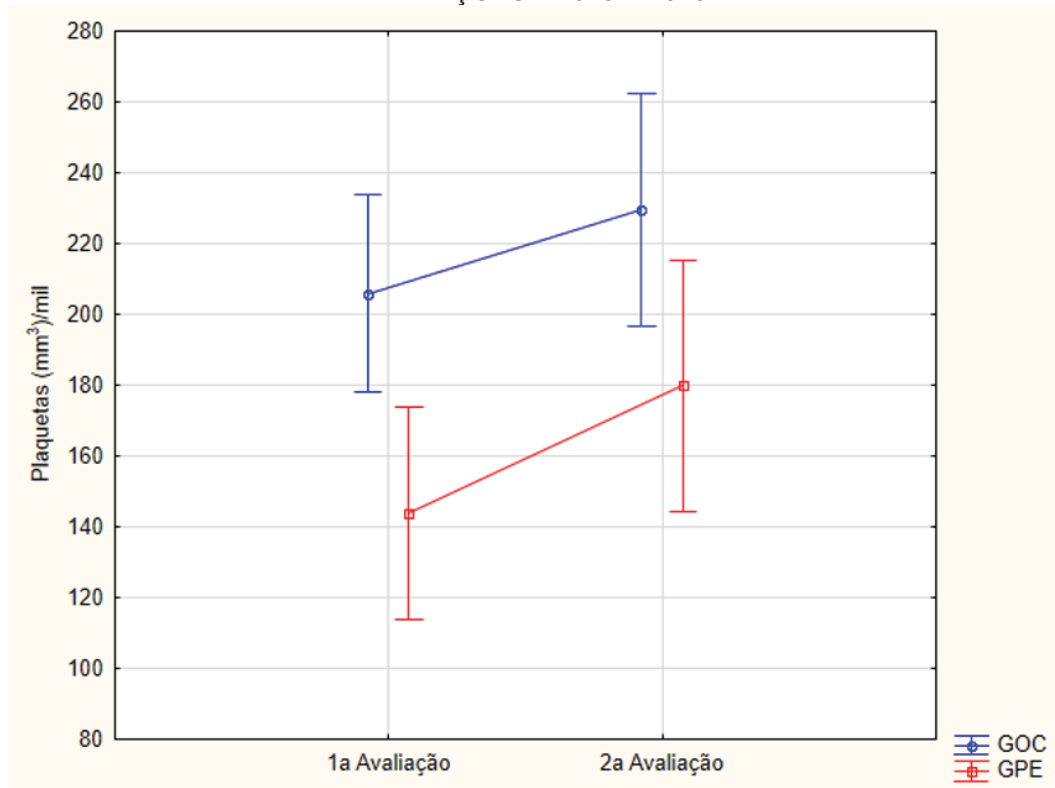
NOTAS: O gráfico indica os valores de mediana e intervalo de confiança de 95%. 1ª avaliação: n = 107 2ª avaliação: n = 64. Testes estatísticos: entre os grupos – Anova de Kruskal-Wallis, teste *post-hoc* de Wilcoxon: primeira avaliação: $p < 0,001$; segunda avaliação: $p = 0,12$. Entre os momentos – GOC: $p = 0,02$; GPE: $p = 0,34$.

Igualmente, não houve variação na contagem de bastões nos dois grupos de estudo entre os momentos de avaliação ($p > 0,05$), tendo sido a contagem semelhante também nos dois grupos nos dois momentos de avaliação ($p > 0,05$).

No GPE, a contagem de leucócitos na primeira avaliação foi superior no grupo de pacientes sem síndrome HELLP, com nível de significância limítrofe ($p = 0,08$). Para a contagem de leucócitos na segunda avaliação e de neutrófilos em ambas as avaliações, não se observou diferença significativa ($p = 0,18$, $p = 0,70$ e $p = 0,77$) entre os pacientes com e sem HELLP.

Não houve variação na contagem de plaquetas nos dois grupos de estudo entre os momentos de avaliação ($p > 0,05$), tendo sido a contagem significativamente inferior no GPE nos dois momentos de avaliação ($p < 0,001$ e $p = 0,03$, respectivamente) (Gráfico 4).

GRÁFICO 4 – MEDIANA DA CONTAGEM DE PLAQUETAS NA PRIMEIRA E SEGUNDA AVALIAÇÕES – 2018 E 2019



FONTE: A autora (2021).

NOTAS: O gráfico indica os valores de mediana e intervalo de confiança de 95%. 1ª avaliação: n = 107 2ª avaliação: n = 65. Testes estatísticos: entre os grupos – Anova de Kruskal-Wallis, teste *post-hoc* de Wilcoxon: primeira avaliação: $p < 0,001$; segunda avaliação: $p = 0,03$. Entre os momentos – GOC: $p = 0,29$; GPE: $p = 0,13$.

Trombocitopenia (contagem de plaquetas inferior a $150.000/\text{mm}^3$) foi observada com maior frequência entre os RNs do GPE na primeira ($p = 0,02$) e segunda avaliação ($p = 0,01$). A prevalência de trombocitopenia em RNPT de mães portadoras de PE na primeira avaliação foi de 67,5%, enquanto a prevalência em prematuros de outras causas foi de 23,8%. Na segunda avaliação, sua frequência no GPE foi de 86,6% e no GOC, de 31,4%. A trombocitopenia estratificada para contagem abaixo de $100.000/\text{mm}^3$ foi também maior no GPE, nas duas avaliações, com significância estatística, conforme Tabela 7. Não houve diferença na prevalência de trombocitopenia grave (contagem plaquetária abaixo de $50.000/\text{mm}^3$) entre os grupos em ambas as avaliações.

TABELA 7 – CLASSIFICAÇÃO DE TROMBOCITOPENIA DE ACORDO COM OS GRUPOS – 2018 E 2019

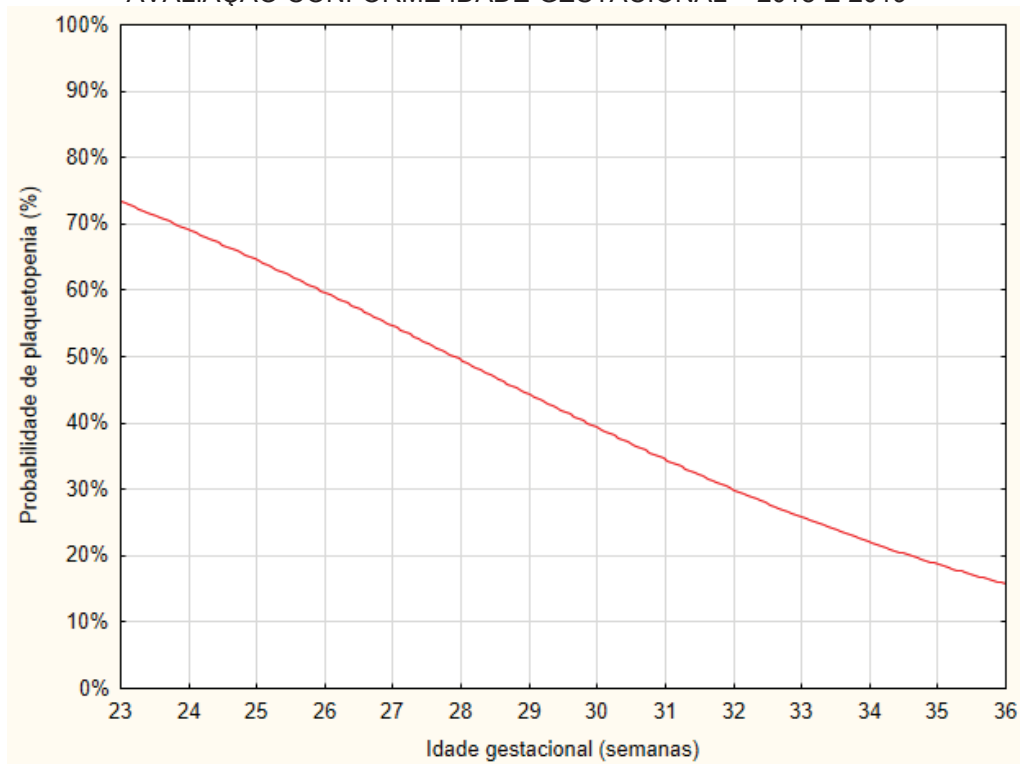
1ª AVALIAÇÃO	GOC (n = 67)	GPE (n = 40)	p
< 150.000	9 (13,4%)	13 (32,5%)	0,02
< 100.000	5 (7,5%)	10 (25,0%)	0,02
< 50.000	2 (2,9%)	4 (10,0%)	0,26
2ª AVALIAÇÃO	GOC (n = 35)	GPE (n = 30)	p
< 150.000	7 (20,0%)	16 (53,3%)	0,01
< 100.000	2 (5,7%)	9 (30,0%)	0,02
< 50.000	2 (5,7%)	1 (3,3%)	0,89

FONTE: A autora (2021).

NOTAS: Na primeira coluna, os números se referem à contagem de plaquetas por mm³. Teste estatístico: teste exato de Fisher (p<0,05).

Ainda com relação à trombocitopenia, a probabilidade de sua ocorrência na primeira avaliação foi maior quanto menor a idade gestacional, sendo estimada em cerca de 15% com 36 semanas, passando a cerca de 50% com 28 semanas e 70% com 23 semanas (Gráfico 5).

GRÁFICO 5 – PROBABILIDADE DE OCORRÊNCIA DE PLAQUETOPENIA NA PRIMEIRA AVALIAÇÃO CONFORME IDADE GESTACIONAL – 2018 E 2019

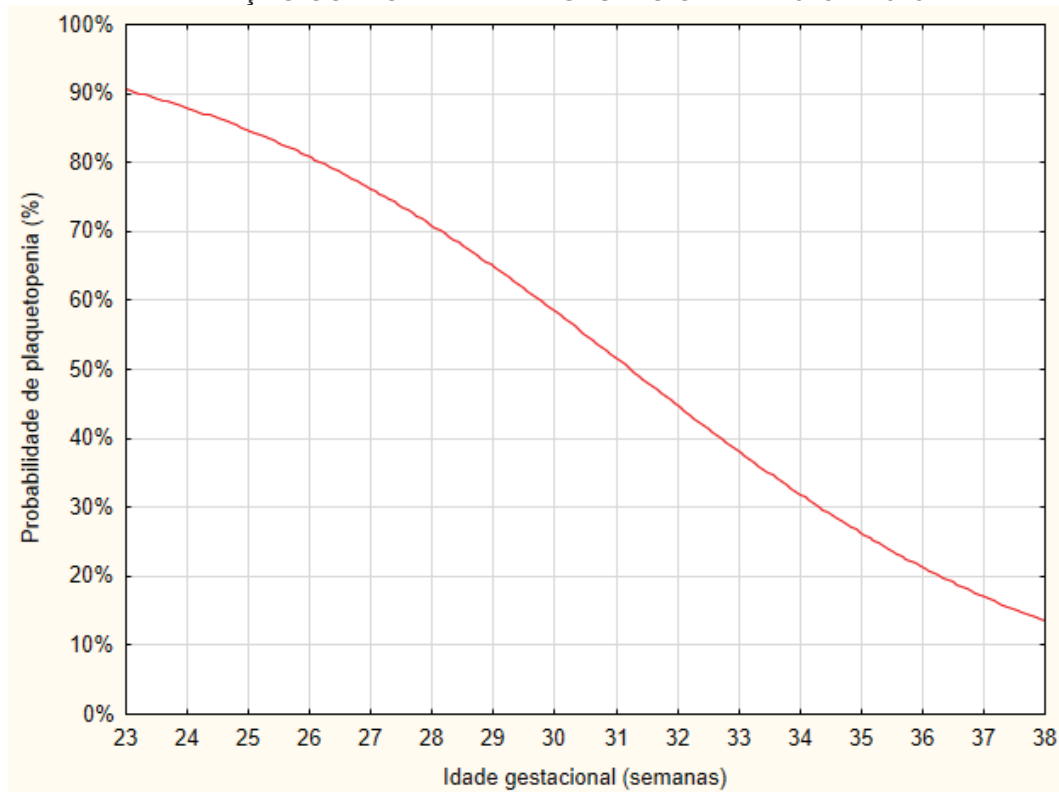


FONTE: A autora (2021).

NOTA: Teste estatístico: regressão logística, p = 0,03. n = 107.

Na segunda avaliação, sua probabilidade também foi maior quanto menor a idade gestacional, sendo estimada em cerca de 20% com 36 semanas, passando a cerca de 70% com 28 semanas e 90% com 23 semanas (Gráfico 6).

GRÁFICO 6 – PROBABILIDADE DE OCORRÊNCIA DE PLAQUETOPENIA NA SEGUNDA AVALIAÇÃO CONFORME IDADE GESTACIONAL – 2018 E 2019



FONTE: A autora (2021).

NOTA: Teste estatístico: regressão logística, $p = 0,02$. $n = 65$.

Quanto às complicações da prematuridade entre os RNs, não houve diferença significativa, inclusive na incidência de sepse precoce e tardia ($p > 0,05$) (Tabela 8).

TABELA 8 – COMPLICAÇÕES DA PREMATURIDADE OBSERVADAS NOS RECÉM-NASCIDOS INTERNADOS NA UTIN DURANTE TODO O PERÍODO DE INTERNAMENTO – 2018 E 2019

COMPLICAÇÃO	GOC (n = 68)	GPE (n = 41)	p
DBP	7 (10,4%)	7 (17,1%)	0,38 ¹
ECN	0 (0,0%)	2 (4,9%)	0,13 ¹
ROP	1 (1,5%)	3 (7,3%)	0,14 ¹
HPIV	8 (11,8%)	6 (14,6%)	0,76 ¹
PCA	8 (11,8%)	4 (9,8%)	1,00 ¹
Sepse			
Precoce	0 (0,0%)	4 (9,7%)	
Tardia	6 (8,8%)	7 (17,0%)	0,52 ²
Precoce/tardia	2 (2,9%)	0 (0,0%)	

FONTE: A autora (2021).

NOTAS: PCA: persistência do canal arterial. Testes estatísticos: ¹ Teste exato de Fisher. ² Teste qui-quadrado de Pearson.

Os casos de sepse foram 19, somados os dois grupos. No Quadro 2, são detalhados todos os casos em termos de tipo de sepse, confirmação laboratorial por

cultura positiva, presença de neutropenia e trombocitopenia e sobrevida. O diagnóstico de sepse, conforme discutido na seção 3.9.12.6 foi clínico ou laboratorial, podendo ter sido confirmado por cultura positiva.

QUADRO 2 – DESCRIÇÃO DOS CASOS DE SEPSE EM RECÉM-NASCIDOS DO ESTUDO INTERNADOS NA UTIN – 2018 E 2019

Caso	IG	GOC/GPE	TPP	Tipo de sepse	DV	Hemocultura positiva	Agente etiológico	Neutropenia	TCP	Sobrevida
1	36	GOC	Não	Tardia	5	Sim	ECN	Não	Não	Sim
2	29+5	GPE	Não	Tardia	7	Sim	<i>P. aeruginosa</i>	Não	Sim	Sim
					28	Sim	ECN			
3	27	GPE	Não	Precoce	<3	Não	-	Não	Não	Sim
4	27	GPE	Não	Tardia	<3	Não	-	Não	Não	Sim
5	25+5	GOC	Sim	Tardia	13	Não	-	Não	Não	Sim
					53	Sim	ECN			
6	29+5	GOC	Sim	Tardia	28	Não	-	Não	Não	Sim
7	27+3	GPE	Não	Tardia	4	Não	-	Não	Não	Sim
					14	Não	-			
8	26+1	GPE	Não	Precoce	<3	Não	-	Não	Não	Não
				Tardia	18	Sim	ECN			
9	29+3	GOC	Sim	Tardia	10	Sim	<i>K. pneumoniae</i>	Não	Não	Sim
10	29+3	GOC	Não	Tardia	9	Não	-	Não	Não	Sim
11	29+4	GOC	Não	Tardia	13	Sim	ECN	Não	Sim	Sim
12	28+6	GPE	Não	Tardia	32	Não	-	Não	Não	Sim
13	36+4	GOC	Não	Precoce	<3	Não	-	Não	Não	Sim
14	27+4	GPE	Não	Tardia	31	Sim	<i>K. pneumoniae</i>	Não	Não	Sim
15	29	GOC	Não	Precoce	<3	Não	-	Não	Não	Não
16	36+3	GOC	Sim	Precoce	<3	Não	-	Não	Não	Sim
17	31+1	GOC	Sim	Precoce	<3	Não	-	Não	Não	Sim
18	31	GPE	Não	Tardia	9	Sim	ECN	Não	Não	Sim
19	29+1	GOC	Sim	Tardia	28	Sim	ECN	Não	Não	Sim

FONTE: A autora (2021).

NOTAS: IG: idade gestacional ao nascimento. GOC: Grupo outras causas. GPE: Grupo pré-eclâmpsia. TPP: Trabalho de parto prematuro. DV: dias de vida ao diagnóstico de sepse. ECN: Estafilococo coagulase negativo. *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*. *K. pneumoniae*: *Klebsiella pneumoniae*. TCP: trombocitopenia.

Finalmente, o número de óbitos foi significativamente maior entre os RNs do GPE (12,2% v. 1,5%, $p = 0,02$). Também o tempo de permanência em UTIN dos sobreviventes foi maior no GPE (Tabela 9).

TABELA 9 – DESFECHO DOS RECÉM-NASCIDOS DURANTE INTERNAÇÃO NA UTIN – 2018 E 2019

DESFECHO	GOC (n = 68)	GPE (n = 41)	p
Óbito	1 (1,5%)	5 (12,2%)	0,02¹
Alta em 7 dias	12 (17,6%)	3 (7,3%)	0,15 ¹
Tempo de UTI em dias (mediana)	18 (1-246)	23 (2-90)	0,11 ²
Tempo de UTI (sobreviventes) em dias (mediana)	18 (1-246)	28,5 (6-90)	0,01²

FONTE: A autora (2021).

NOTA: Testes estatísticos: ¹ Teste exato de Fisher. ² Teste de Mann-Whitney.

As causas dos seis óbitos estão descritas no Quadro 3, bem como se houve neutropenia, plaquetopenia ou sepse.

QUADRO 3 – DESCRIÇÃO DOS ÓBITOS EM RECÉM-NASCIDOS DO ESTUDO INTERNADOS NA UTIN – 2018 E 2019

Caso	IG	GOC/GPE	Sepse	Neutropenia	Neutrófilos	TCP	Plaquetas	Causa do óbito	Dias de vida no óbito
1	23+5	GPE	Não	Não	-	Sim	51000	Prematuridade extrema SDR grave	2
2	25+6	GPE	Não	Sim	1104	Sim	55000	Hemorragia pulmonar maciça	3
3	28+5	GPE	Não	Não	-	Não	-	Insuficiência respiratória	13
4	26+2	GPE	Não	Sim	840	Sim	33000	Prematuridade extrema SDR grave Asfixia perinatal	5
5	26+1	GPE	Sim	Não	-	Não	-	Sepse	26
6	29	GOC	Sim	Não	-	Não	-	Hemorragia pulmonar maciça	54

FONTE: A autora (2021).

NOTAS: IG: idade gestacional ao nascimento. GOC: Grupo outras causas. GPE: Grupo pré-eclâmpsia. TCP: trombocitopenia. Neutrófilos e plaquetas: concentração por mm³, na primeira semana de vida. Valores em negrito referem-se a pacientes que receberam transfusão de plaquetas.

5 DISCUSSÃO

Este estudo teve por principal objetivo estabelecer a prevalência de neutropenia e trombocitopenia em RNs prematuros, filhos de mães com PE, e sua correspondência com infecções, complicações da prematuridade e outros desfechos adversos. Isso porque a PE, sendo agravo prevalente no Brasil e no mundo, causa importante de prematuridade e de elevada morbimortalidade perinatal, deve ser profundamente estudada em sua epidemiologia, fisiopatologia e manifestações clínicas.

Quando analisado o número de consultas de pré-natal realizadas em cada grupo, observou-se menor número de consultas no GPE, com significância estatística limítrofe. Caso efetivamente diferente, o número de consultas nesse grupo pode ser menor devido ao fato de a idade gestacional ao nascimento também ter sido menor, o que encurta o período pré-natal dessas gestantes.

Anjos e Boing (2016) demonstraram diferenças no acesso à saúde materna em diferentes regiões brasileiras, por meio da análise de dados do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos. Concluíram que, apesar de o Brasil possuir o Sistema Único de Saúde, que fornece assistência pré-natal universal, o uso desse serviço é desigual segundo características demográficas, socioeconômicas e geográficas. Entre elas, destaca-se a menor prevalência de consultas de pré-natal entre gestantes com menor escolaridade, que não vivem com companheiro e que residem nas regiões Norte e Nordeste. Este estudo não conseguiu evidenciar que haja diferenças quanto ao acesso à saúde, em termos de número de consultas, entre os grupos, apesar do aparente menor número de consultas no GPE.

Com relação ao diagnóstico de PE, este esteve intimamente ligado à causa da prematuridade no GPE. Sabe-se que o diagnóstico de PE anterior às 32 semanas gestacionais é um marcador de gravidade da doença (ANKUMAH; SIBAI, 2017). Oitenta e sete por cento das gestantes do GPE necessitaram de internamento clínico, sendo mais de 17% com diagnóstico de HELLP, o que endossa a gravidade da doença.

Quando comparado o percentil de peso dos fetos à última ultrassonografia realizada antes do nascimento, após pareamento dos grupos por idade gestacional, observaram-se taxas significativamente menores no GPE, além de piores escores de vitalidade fetal. Uma vez com alteração na vitalidade fetal (avaliada por

dopplervelocimetria neste estudo), esses fetos têm sua gestação abreviada e nascimento mais precoce do que os fetos do GOC. De fato, os RNs filhos de mães com PE apresentaram pior escore de Apgar no primeiro e quinto minutos de vida. Ainda que a idade gestacional seja o maior determinante para risco de morte fetal em prematuros, também o Apgar do quinto minuto se mostrou, em estudo sueco, eficaz nessa predição (CNATTINGIUS; JOHANSSON; RAZAZ, 2020). Neste estudo, não se correlacionou o Apgar com a mortalidade, mas os RNs do GPE apresentaram, como já citado, piores escores de Apgar e maior mortalidade.

Após o nascimento, o peso do RN foi reduzido no GPE, tanto quantitativamente como quando estratificado por idade gestacional, ou seja, o grupo apresentou maior incidência de RNs pequenos para a idade gestacional. É conhecido que, quanto menores a idade gestacional e o peso ao nascer, pior é a sobrevida e maior é a morbidade desses pacientes (GLASS *et al.*, 2015), a qual não foi objetivo direto do estudo, mas que se espera encontrar nessa população.

Para a coleta de amostra de sangue, ressalta-se que, por questões éticas, não houve duas amostras coletadas de todos os pacientes incluídos no estudo, uma vez que a coleta laboratorial só era realizada mediante indicação clínica. Também não houve um período padrão de coleta, ainda que os resultados evidenciem tempos de coleta sem diferença estatística entre os grupos. Além disso, diversos prematuros que deram entrada na UTIN não puderam ser incluídos no estudo (sabidamente, 29 pacientes), porque não tiveram nenhum hemograma coletado, visto que RNPTs com causa conhecida e sem sinais de complicações não têm hemograma solicitado rotineiramente no serviço. Assim, ainda que analisados os resultados, deve-se observar que o estudo não conseguiu apresentar as taxas globais de neutropenia e trombocitopenia da população-fonte no período estudado.

Os resultados hematológicos obtidos no estudo demonstraram que a contagem leucocitária foi menor no GPE, quando comparado ao GOC. Reforça-se que também se observou que o GPE apresentou menor peso ao nascer e maior prevalência de RNs pequenos para a idade gestacional. A respeito, Wirbelauer *et al.* (2010) afirmam que prematuros pequenos para a idade gestacional têm menor concentração de leucócitos e neutrófilos, independentemente da exposição à PE materna. Por outro lado, os autores não conseguiram correlacionar os níveis da série branca com eventos infecciosos. Neste estudo, também não se verificou correlação

positiva da contagem leucocitária com infecção, tendo ambos os grupos iguais prevalências de sepse precoce e tardia.

Como possível explicação para esse dado, tem-se que a contagem diferencial de neutrófilos foi menor no GPE somente na primeira coleta, sendo similar entre os grupos no momento da segunda coleta. Assim, pode-se supor que os prematuros de todos os grupos estudados apresentam chances similares de infecção após as primeiras horas de nascimento. Outro aspecto que ajuda a explicar a igual prevalência de sepse em ambos os grupos é que, ainda que a média da contagem de neutrófilos seja menor no GPE, poucos RNs efetivamente apresentaram neutropenia, além de nenhum ter indicado neutropenia grave na primeira avaliação. Por fim, a baixa prevalência de sepse em ambos os grupos pode ser explicada por terem sido excluídos os pacientes de alto risco para infecção, conforme critérios citados.

No tocante à contagem neutrofilica, no GOC ela foi maior na primeira coleta, quando comparado ao GPE. Além da diferença de peso dos RNs dos dois grupos, observou-se maior taxa de parto normal no GOC, lembrando que o TPP foi a principal causa de resolução da gestação. Nesse sentido, estudo anterior sugeriu que RNs submetidos a trabalho de parto apresentam aumento transitório na contagem de neutrófilos no primeiro dia pós-parto (DEL VECCHIO; CHRISTENSEN, 2012).

Também se correlacionou o percentil de peso à ultrassonografia e à contagem de neutrófilos, porém não se observou diferença significativa nesse dado. Segundo Shah *et al.* (2020), a presença de restrição de crescimento intrauterino, por si só, aumentaria o risco de neutropenia, com mecanismo fisiopatológico igual ao da neutropenia induzida por hipertensão materna. Os autores também inferem que PE associada à RCIU culminaria em neutropenia ainda mais grave. Tais dados, entretanto, não foram corroborados neste estudo, talvez pelo restrito número de pacientes neutropênicos na amostra.

Ainda que Gray e Rodwell (1999) e Shah *et al.* (2020) tenham demonstrado correlação positiva entre NN e infecção, outros estudos não conseguiram corroborar essa hipótese (WIRBELAUER *et al.*, 2010; MOUZINHO *et al.*, 1992). Assim, no momento não se recomenda o tratamento da neutropenia rotineiramente com estimuladores de linhagem mieloide em RNPT. O monitoramento desses pacientes para risco de sepse, entretanto, deve ser realizado.

Na década de 1990, Burrows e Andrew (1990) já demonstravam a correlação positiva entre PE materna e trombocitopenia neonatal. Neste estudo, quando a série

plaquetária dos RNs foi avaliada, observou-se que o GPE apresentou maior taxa de trombocitopenia nas duas avaliações. É válido ressaltar que a ocorrência de trombocitopenia está inversamente relacionada à idade gestacional ao parto, o que coloca não só a PE, mas também a imaturidade do sistema hematopoiético – e sua possível maior sensibilidade à hipoxemia intrauterina –, como provável fator ligado a essa manifestação (GUNNINK *et al.*, 2014).

Ademais, a trombocitopenia mostrou-se transitória, o que já se demonstrou em estudos como o de Koenig e Christensen (1991) e não relacionada a aumento na incidência dos eventos hemorrágicos analisados, a saber, a HPIV. Estima-se que a trombocitopenia neonatal esteja relacionada tanto à exposição à PE quanto à restrição de crescimento intrauterino (CREMER *et al.*, 2016). O principal mecanismo apontado na literatura é a inibição da proliferação megacariocítica, provavelmente por hipóxia intrauterina (BASCHAT *et al.*, 2000).

A abordagem terapêutica da trombocitopenia nos RNs é guiada por diretrizes que levam em conta não só os níveis plaquetários, mas também as condições clínicas do paciente, uma vez que essa alteração comumente é transitória e a transfusão plaquetária aumenta os riscos de resposta inflamatória sistêmica e piora da função pulmonar (KHAN *et al.*, 2007; GIBSON *et al.*, 2004). Há, entretanto, autores que defendem maior vigilância e tratamento dessa condição, além de concordarem serem necessários mais estudos randomizados para melhor direcionar a terapêutica (SARI; OZDEMIR; DILMEN, 2013).

A sepse neonatal, tanto precoce quanto tardia, não teve diferença de prevalência entre os grupos, dado o reduzido número de casos para comparação. Entretanto, sendo a sepse tardia mais prevalente, pode-se questionar que ela se deva não a fatores do nascimento, mas à permanência em ambiente de UTIN e à presença de sondas e cateteres, por exemplo, além da maior exposição a procedimentos, coletas de sangue e manipulação destes RNPT (ALCOCK *et al.*, 2017). A sepse tardia ocorreu, na maior parte das vezes, após a primeira semana de vida, o que corrobora a hipótese acima, e distancia a pré-eclâmpsia e sua neutropenia como possíveis fatores causadores desse quadro. Ainda que o estudo não consiga avaliar quantitativamente a sepse neonatal, houve grande esforço em analisar prospectivamente todos os casos de infecção no período de estudo, conforme exposto nos resultados.

É interessante notar, como já exposto, que o número de óbitos foi significativamente maior no GPE. Uma possível correlação pode existir entre esse dado e o fato de o GPE apresentar, intraútero, piores escores de vitalidade fetal à dopplervelocimetria (o que infere maiores taxas de insuficiência placentária), bem como percentil de peso inferior. Esse dado é tão relevante que, nas pacientes do GPE, o sofrimento fetal foi a principal indicação da interrupção prematura da gestação. Ainda, o grupo apontou menor idade gestacional ao nascimento, menor peso ao nascer e escore de Apgar inferior ao do GOC. Demitto *et al.* (2017), em estudo nacional de mais de 600 nascimentos, correlacionaram inversamente o peso, a idade gestacional ao nascimento e o escore de Apgar no quinto minuto com mortalidade neonatal. Não se pode, a partir dos dados coletados, correlacionar a neutropenia com óbito neonatal nesses pacientes.

O fato de o estudo não apresentar grupos pareados por idade gestacional e peso ao nascimento faz com que muitos dos resultados não consigam ser livremente correlacionados, o que certamente é uma limitação. No entanto, pode-se supor que a PE acarreta piora nas condições do nascimento e estas, então, acarretam piora na morbimortalidade neonatal.

Este estudo procurou reduzir o impacto da não homogeneidade dos grupos e das coletas hematológicas ampliando a sua população de estudo, com significativo número de pacientes acompanhados prospectivamente. Ademais, abre perspectiva de novas pesquisas com número ainda maior de casos e sensibiliza o profissional atuante na perinatologia, em especial, o médico obstetra, no tocante à gravidade e complexidade da assistência ao prematuro.

6 CONCLUSÕES

Em resposta aos objetivos deste estudo, conclui-se que:

- a) Na primeira avaliação, houve neutropenia apenas em RNPT de mães portadoras de PE, sendo ausente no GOC. Na segunda avaliação, sua incidência entre os grupos não apresentou significância estatística. A prevalência de trombocitopenia em RNPT de mães portadoras de PE, nas duas avaliações, foi maior do que aquela encontrada no GOC. Não houve diferença na contagem plaquetária entre as avaliações, em cada um dos grupos.
- b) A presença de neutropenia, ainda que mais acentuada no GPE na primeira avaliação, não se correlacionou com maior taxa de infecção neonatal.
- c) A presença de PE correlacionou-se com maior mortalidade e maior tempo de permanência em UTIN, quando comparada à presença de outros fatores causadores de prematuridade, embora tratar-se de um grupo mais prematuro e de menor peso ao nascimento.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo apresentado nesta tese é um passo importante na investigação mais aprofundada das repercussões neonatais frente à PE, doença tão prevalente, há tanto conhecida na comunidade médica e ainda com muitos pontos obscuros a ser desvelados. Estudos como este tendem a clarear essa situação e promover novos conhecimentos sobre o assunto, despertando outras hipóteses e estimulando a pesquisa clínica.

Esta tese de doutoramento demonstra à comunidade médica e científica a importância da avaliação hematológica de RNs de mães com PE, especialmente as consideradas graves. Também, os resultados alimentam a urgência de mais estudos fisiopatológicos e clínicos em perinatologia.

Por fim, o valor de um estudo realizado em conjunto entre as equipes de obstetrícia e neonatologia não pode ser desprezado. Sensibilizar a equipe envolvida no nascer quanto às repercussões fetais dos cuidados maternos, desde a triagem de risco gestacional até a assistência ao parto, passando pelo correto diagnóstico e manejo de doenças graves, como a PE, é um objetivo ímpar, ainda que subliminar, que certamente o estudo alcançou.

REFERÊNCIAS

- ACOG Practice Bulletin, number 222. Gestational hypertension and preeclampsia: **Obstetrics and Gynecology**, [s.l.], v. 135, n. 6, p. e237-e260, 2020.
- AL SHEEHA, M. A. *et al.* Platelet count and platelet indices in women with preeclampsia. **Vascular Health and Risk Management**, [s.l.], n. 12, p. 477-480, 2016.
- ALCOCK, G. *et al.* Prevention of neonatal late-onset sepsis: a randomised controlled trial. **BMC Pediatrics**, [s.l.], v. 17, n. 1, p. 98, 2017.
- ANDREW, M. *et al.* A randomized, controlled trial of platelet transfusions in thrombocytopenic premature infants. **Journal of Pediatrics**, [s.l.], v. 123, n. 2, p. 285-291, 1993.
- ANJOS, J. C.; BOING, A. F. Regional differences and factors associated with the number of prenatal visits in Brazil: analysis of the Information System on Live Births in 2013. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 19, n. 4, p. 835-850, 2016.
- ANKUMAH, N. E.; SIBAI, B. M. Chronic hypertension in pregnancy: diagnosis, management, and outcomes. **Clinical Obstetrics and Gynecology**, [s.l.], v. 60, n. 1, p. 206-214, 2017.
- ARMALY, Z. *et al.* Preeclampsia: pathogenesis and mechanisms based therapeutic approaches. **Harefuah**, [s.l.], v. 158, n. 11, p. 742-747, 2019.
- BACKES, C. H. *et al.* Maternal preeclampsia and neonatal outcomes. **Journal of Pregnancy**, [s.l.], v. 2011, 214365, 2011.
- BALLARD, J. L. *et al.* New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. **Journal of Pediatrics**, [s.l.], v. 119, n. 3, p. 417-423, 1991.
- BANCALARI, E. *et al.* Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. **Journal of Pediatrics**, [s.l.], v. 95, n. 5 Pt 2, p. 819-823, 1979.
- BARNHART, L. HELLP syndrome and the effects on the neonate. **Neonatal Network**, [s.l.], v. 34, n. 5, p. 269-273, 2015.
- BASCHAT A. A. *et al.* Absent umbilical artery end-diastolic velocity in growth restricted fetuses: a risk factor for neonatal thrombocytopenia. **Obstetrics and Gynecology**, [s.l.], v. 96, n. 2, p. 162-166, 2000.
- BEAULIEU, E.; MASSÉ, E.; DALLAIRE, F. Cord blood neutropenia is an independent predictor of early sepsis. **Journal of Perinatology**, [s.l.], v. 37, n. 11, p. 1204-1209, 2017.

BELL, M. J. *et al.* Intestinal stricture in necrotizing enterocolitis. **Journal of Pediatric Surgery**, [s.l.], v. 11, n. 3, p. 319-327, 1976.

BROSENS, I. *et al.* The “great obstetrical syndromes” are associated with disorders of deep placentation. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, [s.l.], v. 204, n. 3, p. 193-201, 2011.

BROSENS, I.; PUTTEMANS, P.; BENAGIANO, G. Placental bed research: I. The placental bed: from spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, [s.l.], v. 221, n. 5, p. 437-456, 2019.

BROWN, M. A. *et al.* The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. **Pregnancy Hypertension**, [s.l.], v. 13, p. 291-310, 2018.

BROXTERMAN, E. C.; HUG, D. A. Retinopathy of prematurity: a review of current screening guidelines and treatment options. **Missouri Medicine**, [s.l.], v. 113, n. 3, p. 187-190, 2016.

BURROWS, R. F.; ANDREW, M. Neonatal thrombocytopenia in the hypertensive disorders of pregnancy. **Obstetrics and Gynecology**, [s.l.], v. 76, n. 2, p. 234-238, 1990.

CAN, M. M. *et al.* Whole blood platelet aggregation failed to detect differences between preeclampsia and normal pregnancy. **Platelets**, [s.l.], v. 21, n. 6, p. 496-497, 2010.

CARITIS, S. *et al.* Predictors of pre-eclampsia in women at high risk: National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, [s.l.], v. 179, n. 4, p. 946-951, 1998.

CARR, R.; MODI, N.; DORÉ, C. G-CSF and GM-CSF for treating or preventing neonatal infections. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s.l.], v. 2003, n. 3, CD003066, 2003.

CAVALLAZZI, R. *et al.* Is the band count useful in the diagnosis of infection? An accuracy study in critically ill patients. **Journal of Intensive Care Medicine**, [s.l.], v. 25, n. 6, p. 353-357, 2010.

CHRISTENSEN, R. D. Medicinal uses of hematopoietic growth factors in neonatal medicine. **Handbook of Experimental Pharmacology**, [s.l.], v. 261, p. 257-283, 2020.

CNATTINGIUS, S.; JOHANSSON, S.; RAZAZ, N. Apgar Score and risk of neonatal death among preterm infants. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 383, n. 1, p. 49-57, 2020.

COMPLEXO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ (CHC-UFPR). UTI Neonatal. **Manual de rotinas**. Curitiba, 2014.

CREMER, M. *et al.* Thrombocytopenia and platelet transfusion in the neonate. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, [s.l.], v. 21, n. 1, p. 10-18, 2016.

DALE, D. C. How I manage children with neutropenia. **British Journal of Haematology**, [s.l.], v. 178, n. 3, p. 351-363, 2017.

DE FALCO, S. The discovery of placenta growth factor and its biological activity. **Experimental and Molecular Medicine**, [s.l.], v. 44, n. 1, p. 1-9, 2012.

DEL VECCHIO, A.; CHRISTENSEN, R. D. Neonatal neutropenia: what diagnostic evaluation is needed and when is treatment recommended? **Early Human Development**, [s.l.], v. 88, suppl. 2, p. S19-S24, 2012.

DEMITTO, M. O. *et al.* High risk pregnancies and factors associated with neonatal death. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, São Paulo, n. 51, e03208, 2017.

DHUDASIA, M. B.; MUKHOPADHYAY, S.; PUOPOLO, K. M. Implementation of the sepsis risk calculator at an academic birth hospital. **Hospital Pediatrics**, [s.l.], v. 8, n. 5, p. 243-250, 2018.

DORNER, R. A. *et al.* Preterm neuroimaging and neurodevelopmental outcome: a focus on intraventricular hemorrhage, post-hemorrhagic hydrocephalus, and associated brain injury. **Journal of Perinatology**, [s.l.], v. 38, n. 11, p. 1431-1443, 2018.

FANARROF A. A.; FANARROF J.M. **Klaus & Fanaroff: alto risco em neonatologia**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA (FEBRASGO). Tratado de obstetrícia. Tijuca: Revinter, 2018.

FENTON, T. R.; KIM, J. H. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. **BMC Pediatrics**, [s.l.], v. 13, p. 59, 2013.

FIGUERAS, F.; GRATACÓS, E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. **Fetal Diagnosis and Therapy**, [s.l.], v. 36, n. 2, p. 86-98, 2014.

FOIDART, J. M. *et al.* Dysregulation of anti-angiogenic agents (sFlt-1, PLGF, and sEndoglin) in preeclampsia--a step forward but not the definitive answer. **Journal of Reproductive Immunology**, [s.l.], v. 82, n. 2, p. 106-111, 2009.

FUSTOLO-GUNNINK, S. F. *et al.* Are thrombocytopenia and platelet transfusions associated with major bleeding in preterm neonates? A systematic review. **Blood Reviews**, [s.l.], v. 36, p. 1-9, 2019.

GASPAROTTO, A. *et al.* Antropometria e morbimortalidade de pré-termos de gestantes com pré-eclâmpsia. Artigo submetido para RPPED, 2021.

GIBSON, B. E. S. *et al.* Transfusion guidelines for neonates and older children. **British Journal of Haematology**, [s.l.], v. 124, n. 4, p. 433-453, 2004.

GLASS, H. C. *et al.* Outcomes for extremely premature infants. **Anesthesia and Analgesia** [s.l.], v. 120, n. 6, p. 1337-1351, 2015.

GRAY, P.; RODWELL, R. L. Neonatal neutropenia associated with maternal hypertension poses a risk for nosocomial infection. **European Journal of Pediatrics**, [s.l.], v. 158, n. 1, p. 71-73, 1999.

GUNNINK, S. F. *et al.* Neonatal thrombocytopenia: etiology, management and outcome. **Expert Review of Hematology**, [s.l.], v. 7, n. 3, p. 387-395, 2014.

HABLI, M. *et al.* Neonatal outcomes in pregnancies with preeclampsia or gestational hypertension and in normotensive pregnancies that delivered at 35, 36, or 37 weeks of gestation. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, [s.l.], v. 197, n. 4, 406.e1-7, 2007.

HANSEN, A. R. *et al.* Maternal preeclampsia predicts the development of bronchopulmonary dysplasia. **Journal of Pediatrics**, [s.l.], v. 156, n. 4, p. 532-536, 2010.

HARMS, K. *et al.* Maternal hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count, and neonatal outcome. **American Journal of Perinatology**, [s.l.], v. 12, n. 1, p. 1-6, 1995.

HARRIS, L. K. *et al.* Placental bed research: II. Functional and immunological investigations of the placental bed. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, [s.l.], v. 221, n. 5, p. 457-469, 2019.

HEIDWEILLER-SCHREURS, C. A. V. *et al.* Prognostic accuracy of cerebroplacental ratio and middle cerebral artery Doppler for adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, [s.l.], v. 51, n. 3, p. 313-322, 2018.

HENRY, E.; CHRISTENSEN, R. D. Reference intervals in neonatal hematology. **Clinics in Perinatology**, [s.l.], v. 42, n. 3, p. 483-497, 2015.

HUI, C. *et al.* Diagnosis and management of febrile infants (0-3 months). **Evidence Report/Technology Assessment**, [s.l.], n. 205, p. 1-297, 2012.

HU, Z. *et al.* Differences between newborn and adult mice in their response to immune thrombocytopenia. **Neonatology**, [s.l.], v. 98, n. 1, p. 100-108, 2010.

JUUL, S. E.; CHRISTENSEN, R. D. Effect of recombinant granulocyte colony-stimulating factor on blood neutrophil concentrations among patients with

“idiopathic neonatal neutropenia”: a randomized, placebo-controlled trial. **Journal of Perinatology**, [s.l.], v. 23, n. 6, p. 493-497, 2003.

KALAGIRI, R. R. *et al.* Inflammation in complicated pregnancy and its outcome. **American Journal of Perinatology**, [s.l.], v. 33, n. 14, p. 1337-1356, 2016.

KAZMI, R. S.; COOPER A.J.; LWALEED B.A. Platelet function in pre-eclampsia. **Seminars in Thrombosis and Hemostasis**, [s.l.], v. 37, n. 2, p. 131-136, 2011.

KHAN, H. *et al.* Fresh-frozen plasma and platelet transfusions are associated with development of acute lung injury in critically ill medical patients. **Chest**, [s.l.], v. 131, n. 5, p. 1308-1314, 2007.

KLECKNER, H. B.; GILES, H. R.; CORRIGAN JR, J. J. The association of maternal and neonatal thrombocytopenia in high-risk pregnancies. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, [s.l.], v. 128, n. 3, p. 235-238, 1977.

KOENIG, J. M.; CHRISTENSEN, R. D. The mechanism responsible for diminished neutrophil production in neonates delivered of women with pregnancy-induced hypertension. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, [s.l.], v. 165, n. 2, p. 467-473, 1991.

KÜHNE, T. *et al.* Platelet-surface glycoproteins in healthy and preeclamptic mothers and their newborn infants. **Pediatric Research**, [s.l.], v. 40, n. 6, p. 876-880, 1996.

KULSHRESTHA, M. *et al.* Mathematical model of platelet turnover in thrombocytopenic and nonthrombocytopenic preterm neonates. **American Journal of Physiology, Heart and Circulatory Physiology**, [s.l.], v. 308, n. 1, p. H68-73, 2015.

KUSH, M. L. *et al.* Sustained hematological consequences in the first week of neonatal life secondary to placental dysfunction. **Early Human Development**, [s.l.], v. 82, n. 1, p. 67-72, 2006.

LEIJSER, L. M.; DE VRIES, L. S. Preterm brain injury: germinal matrix-intraventricular hemorrhage and post-hemorrhagic ventricular dilatation. **Handbook of Clinical Neurology**, [s.l.], v. 162, p. 173-199, 2019.

LIU, Z. J.; SOLA-VISNER, M. Neonatal and adult megakaryopoiesis. **Current Opinion in Hematology**, [s.l.], v. 18, n. 5, p. 330-337, 2011.

LIU, Z. J. *et al.* Expansion of the neonatal platelet mass is achieved via an extension of platelet lifespan. **Blood**, [s.l.], v. 123, n. 22, p. 3381-3389, 2014.

LOPRIORE, E. Updates in red blood cell and platelet transfusions in preterm neonates. **American Journal of Perinatology**, [s.l.], v. 36, n. S 02, p. S37-S40, 2019.

LUMBERS, E. R. *et al.* Programming of renal development and chronic disease in adult life. **Frontiers in Physiology**, [s.l.], v. 11, p. 757, 2020.

MACDORMAN, M. F.; MUNSON, M. L.; KIRMEYER, S. Fetal and perinatal mortality, United States, 2004. **National Vital Statistics Report**, [s.l.], v. 56, n. 3, p. 1-19, 2007.

MAHESHWARI, A. Neutropenia in the newborn. **Current Opinion in Hematology**, [s.l.], v. 21, n. 1, p. 43-49, 2014.

MANROE, B. L. *et al.* The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. **Journal of Pediatrics**, [s.l.], v. 95, n. 1, p. 89-98, 1979.

MANZONI, P. *et al.* Type and number of sites colonized by fungi and risk of progression to invasive fungal infection in preterm neonates in neonatal intensive care unit. **Journal of Perinatal Medicine**, [s.l.], v. 35, n. 3, p. 220-226, 2007.

MARINS, L. R. *et al.* How does preeclampsia affect neonates? Highlights in the disease's immunity. **Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, [s.l.], v. 32, n. 7, p. 1205-1212, 2017.

MCGOLDRICK, E. *et al.* Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s.l.], v. 12, n. 12, CD004454, 2020.

MEISTER, A. L.; DOHENY, K. K.; TRAVAGLI, R. A. Necrotizing enterocolitis: It's not all in the gut. **Experimental Biology and Medicine**, Maywood, v. 245, n. 2, p. 85-95, 2020.

MIYAGUE, N. I. Persistência do canal arterial em recém-nascidos prematuros. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 81, n. 6, p. 429-430, 2005.

MONTE, L. F. *et al.* Bronchopulmonary dysplasia. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 81, n. 2, p. 99-111, 2005.

MOUZINHO, A. *et al.* Effect of maternal hypertension on neonatal neutropenia and risk of nosocomial infection. **Pediatrics**, [s.l.], v. 90, n. 3, p. 430-435, 1992.

MOUZINHO, A. *et al.* Revised reference ranges for circulating neutrophils in very low-birth-weight neonates. **Pediatrics**, [s.l.], v. 94, n. 1, p. 76-82, 1994.

MURRAY, N. A.; WATTS, T. L.; ROBERTS, I. A. Endogenous thrombopoietin levels and effect of recombinant human thrombopoietin on megakaryocyte precursors in term and preterm babies. **Pediatric Research**, [s.l.], v. 43, n. 1, p. 148-151, 1998.

MURRAY, D. *et al.* The HELLP syndrome: maternal and perinatal outcome. **Irish Medical Journal**, [s.l.], v. 94, n. 1, p. 16-18, 2001.

NEAVE, L.; SCULLY, M. Microangiopathic hemolytic anemia in pregnancy. **Transfusion Medicine Reviews**, [s.l.], v. 32, n. 4, p. 230-236, 2018.

ODEGÅRD, R. A. *et al.* Preeclampsia and fetal growth. **Obstetrics and Gynecology**, [s.l.], v. 96, n. 6, p. 950-955, 2000.

PASTORE, D.; JALES, R. Interpretação do doppler obstétrico na avaliação da vitalidade fetal. **Dr.Pixel**, Campinas, mar. 2016. Disponível em: <https://drpixel.fcm.unicamp.br/conteudo/interpretacao-do-doppler-obstetrico-na-avaliacao-da-vitalidade-fetal>. Acesso em: 2 jun. 2021.

PATEL, K.; MCELVANIA, E. Diagnostic challenges and laboratory considerations for pediatric sepsis. **Journal of Applied Laboratory Medicine**, [s.l.], v. 3, n. 4, p. 587-600, 2019.

PEIXOTO, A. B. *et al.* Evaluation of inflammatory mediators in the deciduas of pregnant women with pre-eclampsia/eclampsia. **Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, [s.l.], v. 29, n. 1, p. 75-79, 2016.

PERAÇOLI, J. C. *et al.* Pre-eclampsia/eclampsia. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, São Paulo, v. 41, n. 5, p. 318-332, 2019.

PHIPPS, E. *et al.* Preeclampsia: updates in pathogenesis, definitions, and guidelines. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, [s.l.], v. 11, n. 6, p. 1102-1113, 2016.

PINHEIRO, T. V. *et al.* Hypertensive disorders during pregnancy and health outcomes in the offspring: a systematic review. **Journal of Development Origins of Health and Disease**, [s.l.], v. 7, n. 4, p. 391-407, 2016.

POLITOU, M. *et al.* High-risk pregnancies and their impact on neonatal primary hemostasis. **Seminars in Thrombosis and Hemostasis**, [s.l.], v. 46, n. 4, p. 435-445, 2020.

PREECLAMPSIA FOUNDATION. **Síndrome HELLP**. Disponível em: <https://www.preeclampsia.org/sindrome-hellp>. Acesso em: 20 maio 2020.

PRINCIPI, N.; DI PIETRO, G. M.; ESPOSITO, S. Bronchopulmonary dysplasia: clinical aspects and preventive and therapeutic strategies. **Journal of Translational Medicine**, [s.l.], v. 16, n. 1, p. 36, 2018.

PROCIANOY, R. S. *et al.* Sepsis and neutropenia in very low birth weight infants delivered of mothers with preeclampsia. **Journal of Pediatrics**, [s.l.], v. 157, n. 3, p. 434-428, 2010.

PROCIANOY, R. S.; SILVEIRA, R. C. The challenges of neonatal sepsis management. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 96, suppl. 1, p. 80-86, 2020.

RAMY, N. *et al.* Role of early onset neutropenia in development of candidemia in premature infants. **Journal of Tropical Pediatrics**, [s.l.], v. 64, n. 1, p. 51-59, 2018.

RANA, S. *et al.* Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives. **Circulation Research**, [s.l.], v. 124, n. 7, p. 1094-1112, 2019.

RESCH, E. *et al.* Neonatal thrombocytopenia-causes and outcomes following platelet transfusions. **European Journal of Pediatrics**, [s.l.], v. 177, n. 7, p. 1045-1052, 2018.

ROBERTS, I. A.; MURRAY, N. A. Neonatal thrombocytopenia. **Current Hematology Reports**, [s.l.], v. 5, n. 1, p. 55-63, 2006.

SADLER, T. W. **Langman**: embriologia médica. 13. ed. Ri de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

SARI, F. N.; OZDEMIR, R.; DILMEN, U. Thrombocytopenia in very low birth weight infants. **Annals of Hematology**, [s.l.], v. 93, n. 3, p. 513, 2013.

SCHMUTZ, N. *et al.* Expected ranges for blood neutrophil concentrations of neonates: the Manroe and Mouzinho charts revisited. **Journal of Perinatology**, [s.l.], v. 28, n. 4, p. 275-281, 2008.

SHAH, J. *et al.* Leukopenia and neutropenia at birth and sepsis in preterm neonates of <32 weeks' gestation. **American Journal of Perinatology**, [s.l.], 23 Nov. 2020.

SHANE, A. L.; SÁNCHEZ, P. J.; STOLL, B. J. Neonatal sepsis. **Lancet**, [s.l.], v. 390, n. 10104, p. 1770-1780, 2017.

SILVINATO, A. *et al.* Neonatal sepsis with neutropenia: granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF). **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 66, n. 1, p. 3-10, 2020.

SIMON, L. V.; HASHMI, M. F.; BRAGG, B. N. **APGAR score**. Treasure Island, FL: StatPearls, 2021.

SINGHAL, R. *et al.* Accuracy of New Ballard score in small-for-gestational age neonates. **Journal of Tropical Pediatrics**, [s.l.], v. 63, n. 6, p. 489-494, 2017.

SOLA-VISNER, M. Platelets in the neonatal period: developmental differences in platelet production, function, and hemostasis and the potential impact of therapies. **Hematology**, [s.l.], v. 2012, p. 506-511, 2012.

STRAUSS, R. G. Platelet transfusions in neonates: questions and answers. **Expert Review of Hematology**, [s.l.], v. 3, n. 1, p. 7-9, 2010.

TENG, R. J. *et al.* Early neutropenia is not associated with an increased rate of nosocomial infection in very low-birth-weight infants. **Journal of Perinatology**, [s.l.], v. 29, n. 3, p. 219-224, 2009.

THEKKEVEEDU, R. K.; GUAMAN, M. C.; SHIVANNA, B. Bronchopulmonary dysplasia: a review of pathogenesis and pathophysiology. **Respiratory Medicine**, [s.l.], v. 132, p. 170-177, 2017.

VAN DE MAELE, K.; DEVLIEGER, R.; GIES, I. In utero programming and early detection of cardiovascular disease in the offspring of mothers with obesity. **Atherosclerosis**, [s.l.], v. 275, p. 182-195, 2018.

VETTUKATTIL, J. J. Pathophysiology of patent ductus arteriosus in the preterm infant. **Current Pediatric Review**, [s.l.], v. 12, n. 2, p. 120-122, 2016.

WEBSTER, K. *et al.* Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: summary of updated NICE guidance. **BMJ**, [s.l.], v. 366, l5119, 2019.

WEINER, C. P.; WILLIAMSON, R. A. Evaluation of severe growth retardation using cordocentesis – hematologic and metabolic alterations by etiology. **Obstetrics and Gynecology**, [s.l.], v. 73, n. 2, p. 225-229, 1989.

WEINSTEIN, L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, [s.l.], v. 142, n. 2, p. 159-167, 1982.

WIRBELAUER, J. *et al.* Intrauterine growth retardation in preterms infants ≤ 32 weeks of gestation is associated with low White blood cell counts. **American Journal of Perinatology**, [s.l.], v. 27, n. 10, p. 819-824, 2010.

YUCESOY, G. *et al.* An analysis of HELLP syndrome cases: does platelet count predict adverse maternal and fetal outcomes in women with HELLP syndrome? **Archives of Gynecology and Obstetrics**, [s.l.], v. 283, n. 5, p. 941-945, 2011.

ZOOK, K. J. *et al.* Hematologic effects of placental pathology on very low birthweight infants born to mothers with preeclampsia. **Journal of Perinatology**, [s.l.], v. 29, n. 1, p. 8-12, 2009.

ZUGAIB, M. **Obstetrícia Zugaib**. Rio de Janeiro: Manole, 2016

APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nós, Dra. Ana Lúcia Figueredo Sarquis e Dra. Mariana Drechmer Romanowski, médicos pesquisadores da Universidade Federal do Paraná, estamos convidando o seu/sua filho(a) recém-nascido a participar de um estudo intitulado “NEUTROPENIA E PLAQUETOPENIA NEONATAIS EM FILHOS DE MÃES PORTADORAS DE PRÉ-ECLÂMPsia”. O objetivo desta pesquisa é avaliar o hemograma (ou seja, as células vermelhas, brancas e plaquetas) de bebês prematuros, filhos de mães que apresentaram pressão alta na gestação (pré-eclâmpsia), comparados com bebês prematuros cujas mães tinham pressão normal.

O hemograma e os demais exames laboratoriais são exames coletados de rotina nas unidades de terapia intensiva neonatal no cuidado de recém-nascidos, e consistem na punção com agulha fina de uma veia do bebê, permitindo que se retire uma amostra de sangue, que será levada ao laboratório para análise. O exame de sangue será coletado de qualquer forma, pois seu bebê é prematuro e exige que a equipe saiba mais sobre seu estado de saúde. Esse termo de consentimento visa a esclarecer que gostaríamos de utilizar os dados encontrados no exame em nossa pesquisa.

Queremos também esclarecer que o estudo não coletará mais amostras do que for o necessário para o seu bebê. Ao contrário, **utilizaremos apenas as informações referentes ao exames que já seriam necessários.**

Alguns riscos relacionados ao estudo podem ser: perda de privacidade dos pacientes, caso os dados coletados sejam vistos por outras pessoas não participantes do estudo; equimoses ou hematomas (“manchas roxas”) no local da punção; e muito mais raramente, complicações como risco de infecção e alterações em alguns órgãos como coração, fígado e intestino. Para diminuir o risco de que isto aconteça, uma equipe treinada para realização deste procedimento será responsável por coletar o exame.

Os benefícios esperados com essa pesquisa são: melhorar os resultados no cuidado de recém-nascidos prematuros, especialmente no que diz respeito a baixa de neutrófilos (células de defesa), de plaquetas (responsáveis pela coagulação do sangue) e a alteração de células vermelhas do sangue.

Os médicos Dra. Ana Lúcia Figueredo Sarquis e Dra Mariana Drechmer Romanowski, pesquisadores responsáveis por este estudo poderão ser contatados na Unidade de Terapia Intensiva neonatal do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná localizada no 3º andar do Prédio da Maternidade de segunda a sexta-feira das 07:30 as 17:30 horas, ou via telefone (41) 3360-1825 para esclarecer eventuais dúvidas que você possa ter e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo.

Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como participante de pesquisa, você pode contatar Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos – CEP/HC/UPFR pelo Telefone 3360-1041. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e

continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

A sua participação neste estudo é voluntária e se você não quiser mais fazer parte da pesquisa poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam o termo de consentimento livre e esclarecido assinado. A sua recusa não implicará na interrupção de seu atendimento e/ou tratamento, que está assegurado.

As informações relacionadas ao estudo poderão ser conhecidas por pessoas autorizadas (médicos assistente dos recém-nascidos). No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a sua identidade seja preservada e seja mantida a confidencialidade.

As despesas necessárias para a realização da pesquisa (exames, medicamentos etc.) não são de sua responsabilidade e pela sua participação no estudo você não receberá qualquer valor em dinheiro.

Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Eu, _____ li esse termo de consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete o tratamento do(a) meu/minha filho(a).

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

(Nome e Assinatura do participante da pesquisa ou responsável legal)

Local e data

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste participante ou representante legal para a participação neste estudo.

(Nome e Assinatura do Pesquisador ou quem aplicou o TCLE)

Local e data

APÊNDICE 2 – TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nós, Dra. Ana Lúcia Figueredo Sarquis e Dra. Mariana Drechmer Romanowski, médicos pesquisadores da Universidade Federal do Paraná, estamos convidando o seu/sua filho(a) recém-nascido a participar de um estudo intitulado “NEUTROPENIA E PLAQUETOPENIA NEONATAIS EM FILHOS DE MÃES PORTADORAS DE PRÉ-ECLÂMPsia”. O objetivo desta pesquisa é avaliar o hemograma (ou seja, as células vermelhas, brancas e plaquetas) de bebês prematuros, filhos de mães que apresentaram pressão alta na gestação (pré-eclâmpsia), comparados com bebês prematuros cujas mães tinham pressão normal.

O hemograma e os demais exames laboratoriais são exames coletados de rotina nas unidades de terapia intensiva neonatal no cuidado de recém-nascidos, e consistem na punção com agulha fina de uma veia do bebê, permitindo que se retire uma amostra de sangue, que será levada ao laboratório para análise. O exame de sangue será coletado de qualquer forma, pois seu bebê é prematuro e exige que a equipe saiba mais sobre seu estado de saúde. Esse termo de consentimento visa a esclarecer que gostaríamos de utilizar os dados encontrados no exame em nossa pesquisa.

Queremos também esclarecer que o estudo não coletará mais amostras do que for o necessário para o seu bebê. Ao contrário, **utilizaremos apenas as informações referentes aos exames que já seriam necessários.**

Alguns riscos relacionados ao estudo podem ser: perda de privacidade dos pacientes, caso os dados coletados sejam vistos por outras pessoas não participantes do estudo; equimoses ou hematomas (“manchas roxas”) no local da punção; e muito mais raramente, complicações como risco de infecção e alterações em alguns órgãos como coração, fígado e intestino. Para diminuir o risco de que isto aconteça, uma equipe treinada para realização deste procedimento será responsável por coletar o exame.

Os benefícios esperados com essa pesquisa são: melhorar os resultados no cuidado de recém-nascidos prematuros, especialmente no que diz respeito a baixa de neutrófilos (células de defesa), de plaquetas (responsáveis pela coagulação do sangue) e a alteração de células vermelhas do sangue.

Os médicos Dra. Ana Lúcia Figueredo Sarquis e Dra. Mariana Drechmer Romanowski, pesquisadores responsáveis por este estudo poderão ser contatados na Unidade de Terapia Intensiva neonatal do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná localizada no 3º andar do Prédio da Maternidade de segunda a sexta-feira das 07:30 as 17:30 horas, ou via telefone (41) 3360-1825 para esclarecer eventuais dúvidas que você possa ter e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo.

Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como participante de pesquisa, você pode contatar Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos – CEP/HC/UPFR pelo Telefone 3360-1041. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

A sua participação neste estudo é voluntária e se você não quiser mais fazer parte da pesquisa poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam o termo de assentimento livre e esclarecido assinado. A sua recusa não implicará na interrupção de seu atendimento e/ou tratamento, que está assegurado.

As informações relacionadas ao estudo poderão ser conhecidas por pessoas autorizadas (médicos assistente dos recém-nascidos). No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a sua identidade seja preservada e seja mantida a confidencialidade.

As despesas necessárias para a realização da pesquisa (exames, medicamentos etc.) não são de sua responsabilidade e pela sua participação no estudo você não receberá qualquer valor em dinheiro.

Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Eu, _____ li esse termo de assentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete o tratamento do(a) meu/minha filho(a). Entendi também que, por ser menor de idade, não posso decidir inteiramente sobre a participação de meu/minha filho(a) nesse estudo. Portanto, sei que é necessário que um responsável com mais de 18 (dezoito) anos de idade assine o TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.

Entretanto, sei também que, se negar-me a assinar o presente TERMO DE ASSENTIMENTO, meu/minha filho(a) não será incluído no estudo, mesmo com TERMO DE CONSENTIMENTO assinado.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

(Nome e Assinatura do genitor menor de idade)

Local e data

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Assentimento Livre e Esclarecido deste participante ou representante legal para a participação neste estudo.

(Nome e Assinatura do Pesquisador ou quem aplicou o TCLE)

Local e data

APÊNDICE 3 – FOLHA DE COLETA DE DADOS

Data do Parto:

Idade gestacional no dia do parto:

Indicação do parto:

Via de Parto:

Prematuridade: () Eletiva / () Espontânea

Tempo de rotura de membranas:

Escala de Apgar: _____/_____

Escala de New Ballard: _____

Peso: _____g

Sexo: _____

Complicações intraparto:

() Atonia uterina

() Coagulação Intravascular Disseminada

() Hemorragia

() Choque

() Eclâmpsia

() Outros: _____

Níveis tensionais máximos (no puerpério imediato – primeiras 48h):

PAS: _____ mmHg

PAD: _____ mmHg

DADOS DO RECÉM-NASCIDO

Registro HC do RN: _____

PE materna: () Sim / () Não

Dados hematológicos (primeira coleta):

Horas de vida na primeira coleta: _____ h

Hematócrito: _____ / Hemoglobina: _____ /

Leucócitos totais: _____ / Neutrófilos: _____ /

%Bastonetes: _____ / PQT: _____ / BT: _____ / BI: _____

Alterações degenerativas tipo GT (granulações tóxicas) _____ / CD (Corpúsculos de Dohle): _____ / VC (vacúolos citoplasmáticos) _____

Dados hematológicos (última coleta na primeira semana de vida):

Horas de vida na última coleta: _____ h

Hematócrito: _____ / Hemoglobina: _____ /

Leucócitos totais: _____ / Neutrófilos: _____ /

%Bastonetes: _____ / PQT: _____ / BT: _____ / BI: _____

Alterações degenerativas tipo GT (granulações tóxicas) _____ / CD (Corpúsculos de Dohle): _____ / VC (vacúolos citoplasmáticos) _____

Gasometria arterial: _____

Necessidade de uso de fator estimulador de colônias de granulócitos: () Sim / () Não

Culturas coletadas:

Sítio: _____

Horas de vida na coleta: _____

Antibiograma: _____

Antibioticoterapia: _____

Complicações da Prematuridade:

() Displasia broncopulmonar / () Retinopatia da prematuridade / () Enterocolite necrosante / () Persistência do canal arterial / () Hemorragia peri/intraventricular /

() Sepsis (se sim): () Precoce () Tardia () Número de episódios/ () Necessidade de uso de

drogas vasoativas / () Outros: _____
Desfecho na primeira semana de vida: () Óbito (Se óbito, causa do óbito:
_____) / () Sobrevida / () Alta
Tempo de internamento em UTI neo: _____ dias.

APÊNDICE 4 – ARTIGO PUBLICADO EM *THE JOURNAL OF MATERNAL-FETAL
& NEONATAL MEDICINE*



The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine

ISSN: 1476-7058 (Print) 1476-4954 (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/ijmf20>

How does preeclampsia affect neonates? Highlights in the disease's immunity

Lina R. Marins, Leonardo B. Anizelli, Mariana D. Romanowski & Ana L. Sarquis

To cite this article: Lina R. Marins, Leonardo B. Anizelli, Mariana D. Romanowski & Ana L. Sarquis (2017): How does preeclampsia affect neonates? Highlights in the disease's immunity, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, DOI: [10.1080/14767058.2017.1401996](https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1401996)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1401996>



Accepted author version posted online: 07
Nov 2017.
Published online: 20 Nov 2017.



Submit your article to this journal [↗](#)



Article views: 36



View related articles [↗](#)



View Crossmark data [↗](#)

Full Terms & Conditions of access and use can be found at
<http://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ijmf20>

How does preeclampsia affect neonates? Highlights in the disease's immunity

Lina R. Marins^a, Leonardo B. Anizelli^a, Mariana D. Romanowski^b and Ana L. Sarquis^a

^aDepartment of Child and Adolescent Health, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brazil; ^bDepartment of Gynecology and Obstetrics, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brazil

ABSTRACT

Introduction: Preeclampsia (PE) is the primary obstetrical cause in one of the four perinatal deaths. Although the etiology and pathogenesis of preeclampsia is not fully known, a proinflammatory immune state prevails and can disrupt fetal hematopoiesis. Some of the effects on the newborn include neonatal thrombocytopenia, neutropenia, a reduction in T regulatory cells, and an increased cytotoxic natural killer cell profile.

Methods: Electronic databases were searched, and defined criteria were applied to select articles for review. The review covered literature on the effects on neonatal due to maternal preeclampsia, fetal outcomes, and new treatments in research aimed at reducing morbidity and mortality of the disease.

Discussion: The cytotoxic environment present in PE affects the development of fetal cell lineages. Neutropenia is observed in 50% of neonates and is correlated with mortality, although its treatment is not well-established. The enhancement in erythropoietin and the hypoxic setting present in the disease can also lead to thrombocytopenia. Per partum management includes platelet transfusion in order to avoid severe complications such as intraventricular hemorrhage. Regarding other cell lines, a cytotoxic profile is observed to be reflecting the milieu present in the mothers' bloodstream. This disruption alters the immune system response into a proinflammatory profile and can be correlated to neonatal necrotizing enterocolitis. An antiangiogenic environment is also part of the preeclampsia presentation and can be responsible for the enhancement of bronchopulmonary dysplasia observed in this population. Meanwhile, the reduction in angiogenic factors, such as vascular endothelial growth factor (VEGF), can be a protective mechanism for retinopathy of prematurity. Studies of the long-term effects of these observations are lacking, but lower neurodevelopmental scores and a higher cardiovascular risk are noted. New treatments in research propose a prevention of the disease during gestation in order to reduce the effects more efficiently in the fetus. Phosphodiesterase inhibitors, endothelin 1 receptor antagonists and manipulation of heme oxygenase-1 enzyme pathway are possible therapeutic alternatives. This review summarizes the current understanding of how preeclampsia affects neonates. As a conclusion, further studies are needed to build up a guideline to manage those effects. A research agenda is proposed.

ARTICLE HISTORY

Received 21 June 2017
 Revised 30 October 2017
 Accepted 3 November 2017

KEYWORDS

Immune cells; neonatal; preeclampsia

Downloaded by [186.206.46.126] at 08:35 28 November 2017

Introduction

Preeclampsia (PE) affects 3–8% of pregnancies and is the primary obstetrical cause in one of the four perinatal deaths. It is known that the pathophysiology of PE involves a systemically proinflammatory state that can influence the development of neonatal hematopoietic cells. In this review, the major changes in the maternal immune system and the influence of these changes on the development of infant neutrophils, platelets and other cell lineages are summarized. The effects of these changes in newborn outcomes are

also described, and an overview of newborn management in a per partum scenario is provided. A research agenda and future perspectives are proposed in order to fulfill remaining gaps in this subject, allowing for the creation of guidelines for more efficient medical care.

Materials and methods

A literature review was performed in March 2017 by searching for articles in the following databases: Medline, SciELO, and Latindex.

CONTACT Mariana D. Romanowski  marfanaromanowski@gmail.com  Hospital de Clínicas – Maternidade, 6 andar, Gen. Carneiro, 181, Alto da Glória, Curitiba 80060-900, PR, Brazil

© 2017 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group

The inclusion criteria were as follows:

- Articles found using the following keywords (one or more): "preeclampsia", "neonatal neutropenia", "thrombocytopenia", "NK cell" and "regulatory T cell";
- Articles published between 2002 and 2017, representing the last 15 years of research;
- Clinical observational studies;
- Systematic review articles.

Case series and single case reports were excluded from the research.

Preeclampsia and immune system

During pregnancy, several modifications in the maternal immune system must occur in order to tolerate the fetus since half of its genes come from a foreign progenitor [1]. Moreover, these adaptations must occur in such a way that the immune system continues to provide host defense against infection and is still able to interact with and tolerate fetal tissues to promote successful placentation and pregnancy. The cytotoxic adaptive immune responses are diminished (lower rates of natural killer, NK, effector cells, and reduced phagocytosis), while regulatory adaptive immunity is enhanced (increases in T regulatory cells and regulatory NK cells) [2–4]. A disruption of these mechanisms is involved in the pathophysiology of preeclampsia, premature deliveries and abortions [4–6].

Preeclampsia is relatively common, affecting approximately 3% of pregnancies. PE is defined as a syndrome (a pattern of clinical features) in which an inflammatory phenotype prevails both systemically and in the placental microenvironment. PE has variable outcomes, and it is an important cause of maternal and neonatal mortality and morbidity [7]. These effects include an increased risk for fetal demise or stillbirth, intrauterine growth restriction (IUGR), premature birth, necrotizing enterocolitis (NEC), bronchopulmonary dysplasia (BPD), and adverse neurodevelopmental outcomes. Moreover, maternal immune imbalance can cause disruptions in fetal hematopoietic development [8]. These alterations include a decrease in the T regulatory cells subset (T reg), an increase in NK effector cells, a reduction in amount and function of neutrophils with a lower phagocytosis capacity, and thrombocytopenia (Figure 1) [9,10].

A vascular theory for the pathogenesis of preeclampsia is also proposed [11]. Since a disruption in the trophoblastic invasion of maternal spiral arteries is recognized as an important feature of the disease, a

vascular mechanism to explain the hypoxic environment can add important information. In maternal plasma, the concentrations of free vascular endothelial growth factor (VEGF) and placental growth factor (PlGF), which are bioactive proangiogenic factors, are decreased, whereas the concentration of antiangiogenic factors is increased [12]. The ischemic placenta secretes soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) and soluble endoglin (sEng). sFlt-1 acts by antagonizing proangiogenic molecules by binding circulating VEGF and PlGF. With decreased free VEGF and free PlGF, the endothelial differentiation process noted in invasive cytotrophoblasts is blocked [11]. This antiangiogenic state is shared by the fetus and can also enhance the incidences of BPD and NEC [13].

Recently, it was reported that 36 differentially expressed genes are detectable during the first trimester in the placentas of women who later develop PE. The majority of these genes were related to inflammation/immuno-regulation and cell motility. A few of the genes were correlated with decidual development, but no evidence was found of them being correlated with alterations in genes regulating hypoxia, angiogenic and oxidative stress [12]. This finding reinforces the hypothesis of a placental origin of this disorder and suggests that placentation in PE is compromised in the first trimester by maternal and fetal immune dysregulation, abnormal decidualization, or both, thereby impairing trophoblast invasion.

Effects in the progeny: neutropenia, thrombocytopenia, and other cell lineages

Neutropenia is defined as an absolute count of neutrophils below the fifth percentile for postnatal age, being severe if it is below 500/ μ L. Neutropenia is present in 50% of newborns of mothers with PE. This reduction has a variable course and can last for days or weeks [7]. It is believed that the uteroplacental insufficiency developed in PE can inhibit the second-trimester enhancement of fetal myeloid lineage synthesis. This fact would unfold as a lower production of neutrophils and aberrant myelopoiesis [10]. Neutropenia is also correlated with a reduction of granulocyte-macrophage progenitors (CFU-GM), and its neutrophil reservoir is attributed to a placental derived inhibitor [14]. Subsequent studies also showed that proteins related to the Fas-Fas ligand pathway of apoptosis were increased in the sera of neonates or that of their mothers in gestations complicated by PE, which leads to an increased destruction of neutrophils. This scenario tends to be self-limited, but some cases can demand treatment with myeloid-specific growth

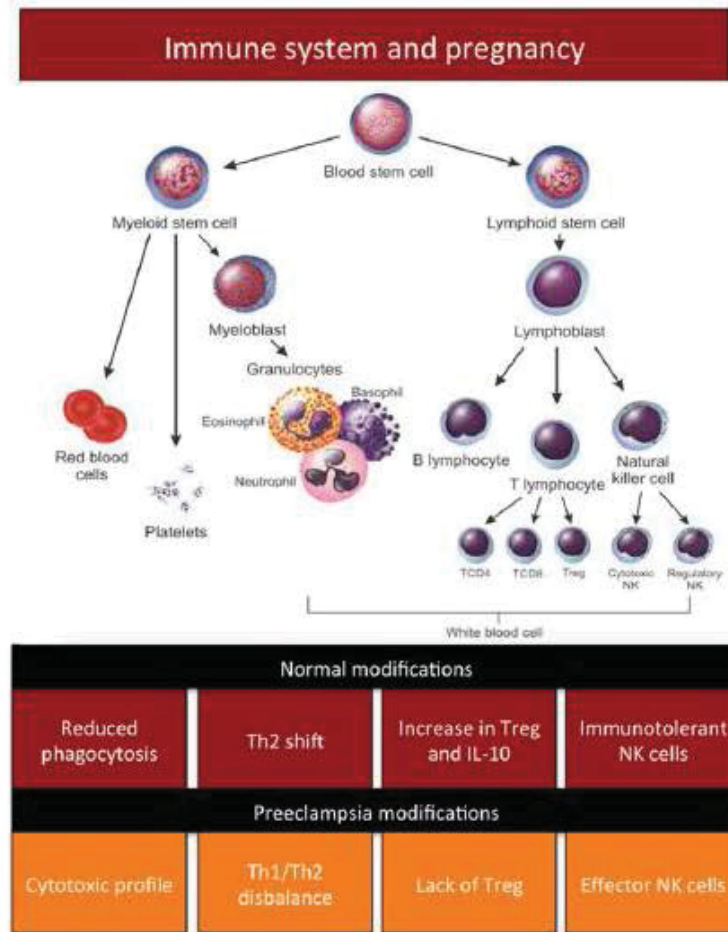


Figure 1. The effects of a normal pregnancy and a preeclamptic pregnancy in the mother's immune system. NK: natural killer cell; Treg: regulatory T cell.

factors. This therapy is not always efficient since endogenous granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) levels are already elevated in septic neonates, suggesting that end organ unresponsiveness may account for this lack of an effect [7,10]. New strategies have been studied, such as the inhibition of myeloid-derived suppressor cells [15] (Figure 2).

The correlation between neutropenia in newborns and sepsis or positive cultures for infection is controversial [16]. Cetinkaya observed that 49% of the study group (newborns of preeclamptic mothers) had sepsis, compared with 21% of the control group ($p = .02$), but this finding was not directly linked to neutropenia [17]. However, Prociandy et al. observed that even if

PE by itself did not increase risk for neonatal sepsis, newborn death was correlated with neutropenia in very preterm infants [18]. Long-term consequences were also reported in neonates with neutrophil dysfunction, such as a higher tendency of chronic inflammatory disease development [19].

Another common neonatal hematologic consequence is thrombocytopenia, which is defined as a platelet count below the fifth percentile reference range (a platelet count of 104,000/ μL for infants <32-week gestation and a platelet count of 123,000/ μL for term neonates) [20]. Thrombocytopenia usually occurs in the first 2–3 days of life and, in most cases, is spontaneously resolved in 10 days [10]. The

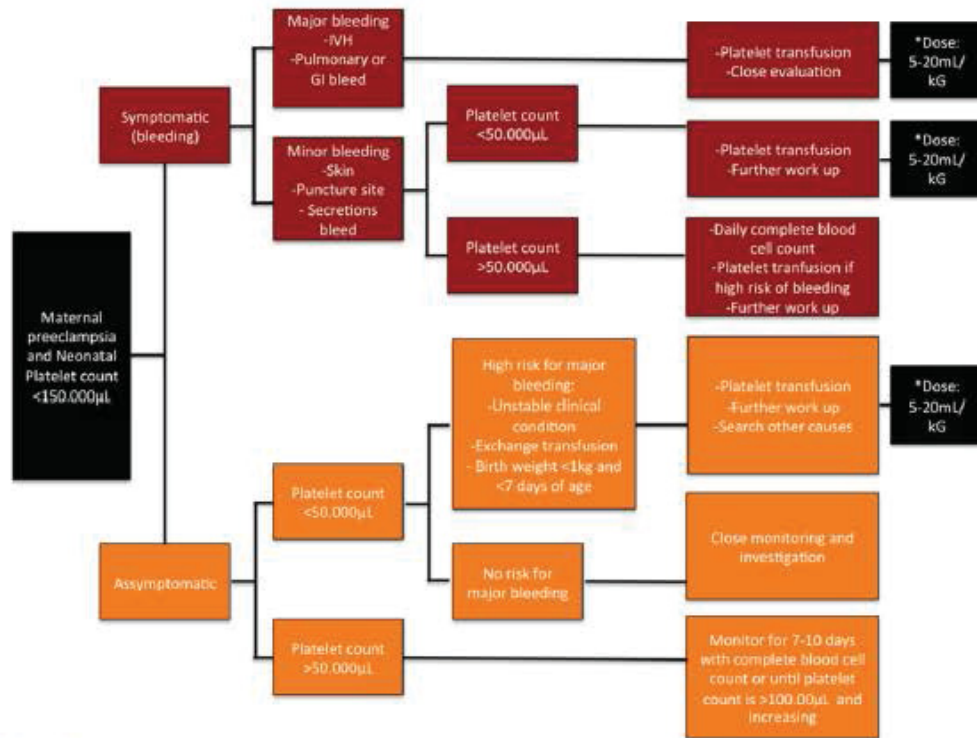


Figure 2. The management of neonatal thrombocytopenia. IVH: intraventricular hemorrhage; GI Bleed: Gastrointestinal bleeding. Adapted from Kalagiri et al. and Gunnink et al. [21,22].

mechanism that generates this effect is unknown, and it is present in 30% of newborns from preeclamptic mothers [21]. A possible cause of thrombocytopenia is that PE and its resultant fetal hypoxia have a depressor effect over megakaryocytopoiesis and platelet production. Studies have demonstrated that the combined effect of an impaired megakaryocyte formation and an increased platelet activation mediated by cytokines, thrombopoietin, and interleukin-6, are the most likely mechanisms [21]. A decreased production of platelets mediated by a platelet production inhibitor is also considered as one of the causes of neonatal thrombocytopenia. Chronic fetal exposure to increased levels of erythropoietin due to its hypoxia may also lead to thrombocytopenia by suppressing the megakaryocytic cell line, which may culminate to a decreased platelet production [22]. Another theory discussed is an independent association of fetal vascular lesions, such as thrombosis with thrombocytopenia [9].

There are several complications that have been associated with newborns with thrombocytopenia. Risk

for bleeding has been observed in approximately 5–15% of severely thrombocytopenic neonates in neonatal intensive care units. Apart from general measures, the only specific therapy recommended for neonatal thrombocytopenia is platelet transfusion [23,24]. At the moment, validated protocols for managing thrombocytopenia in newborns are lacking.

It has also been shown that these newborns may have polycythemia. An increased red blood cell mass results from an increased erythropoietin production stimulated by chronic fetal hypoxia that is secondary to PE [21].

Concerning other cell lineages, the studies of Sohlberg, Vargas, and Loewendorf [25–27] showed that infants born from preeclamptic mothers had inflammatory serum cytokine profiles in their cord blood. Sohlberg et al. [25] observed increased levels of maternal circulating inflammatory cytokines (such as IL-1 β , IL-6, IL-8, and IFN-gamma, all of which represented the Th1 immune profile) and a higher expression of activation receptors in cord blood NK cells,

indicating that these cells were more likely activated than immunotolerant cells.

However, these alterations are not restricted to Th1 profile, as a diminished Th2 profile is also observed. Vargas et al. [26] observed a significant decrease in IL-4 (Th2 lymphocytes) in preeclamptic cord blood. The researchers also showed that the Treg population was significantly reduced. Loewendorf et al. [27] also showed the same alterations, an NK cell activation and a deficient fetal Treg response during PE, which lead to a disruption in the relationship between the regulatory and effector elements of the adaptive immune system. This disruption could be at least partially responsible for the poor outcomes, such as prematurity and low birth weight, that are seen in infants from preeclamptic mothers.

Infant outcomes

Perinatal mortality is high following PE and even higher following eclampsia [28]. Elective prematurity, which is often needed in order to protect mother and fetus, as well as placental insufficiency, are the major causes of poor outcomes. For instance, prematurity is known to be a major risk factor for fetal thrombocytopenia [20]. A lower blood supply to the fetus reflects a higher prevalence of low birth weight and lower Apgar scores (<7) compared to healthy gestations [29].

Another element that seems to influence outcomes is the time of exposure to preeclampsia. Hollegaard et al. [30] observed an increased risk per day of exposure to mild and severe preeclampsia, which may suggest that the time of exposure increases general morbidity during childhood and early life, causing several diseases.

According to data from a multicenter study conducted by the World Health Organization that included 8000 pregnancies [31], preeclampsia was the primary obstetrical cause for one in the four perinatal deaths. PE also represents a significant risk factor for intrauterine fetal demise, with an estimated stillbirth rate of 21 per 1000 births. PE is the major cause of intrauterine growth restriction in nonanomalous fetuses, and it is correlated with an increased risk for the development of bronchopulmonary dysplasia (BPD) and necrotizing enterocolitis (NEC).

Hansen et al. reported that preeclampsia is associated with an almost 3-fold increase in the likelihood of developing BPD [13]. It is well-known that BPD is characterized by simplified alveoli, dysmorphic capillary structures, variable interstitial cellularity, and fibroproliferation that results from altered alveolar and vascular

development during the canalicular and saccular phases. Abnormal alveolar microvessels in infants with BPD might be associated with the impaired expressions of VEGF and angiogenic endothelial receptors [32]. The levels of VEGF and PlGF in cord blood are decreased in babies born to mothers with PE, while the sFlt-1 level is increased, which can suggest that the antiangiogenic state in PE may influence fetal development. The severity of PE was also correlated with the likelihood of worse presentations of BPD [32].

Another important neonatal disease with which preeclampsia is also associated is necrotizing enterocolitis (NEC). NEC is characterized by a destruction of the gastrointestinal epithelium with transmural bacterial invasion, and it is an important cause of neonatal mortality and morbidity. Bashiri et al. reported that maternal hypertensive disorders are an independent risk factor for the development of NEC in very low birth weight infants [33], while Cetinkaya et al. also observed this association for preterm infants [34]. These findings might be explained by the reduced uteroplacental blood flow seen in PE, which leads to antenatal bowel ischemia, which is secondary to the redistribution of blood to vital organs [33]. In addition to this hypothesis of hypoxia leading to NEC, Perger et al. proposed that poor perfusion would precipitate an inflammatory state by the placenta, originating a fetal systemic response. The fetal proinflammatory phenotype, which is characterized by reduced levels of Treg [35], facilitates bowel injury and infection, both of which are essential for the pathogenesis of NEC.

On the other hand, preeclampsia has been associated with a reduced risk for retinopathy of prematurity (ROP) in preterm births [36]. ROP is a vasoproliferative retinal disorder that may lead to blindness. Zhang et al. conducted a cohort study that included 25,473 preterm neonates and found that elevated sFlt-1 and endoglin levels, as well as decreased levels of VEGF and PlGF present in preeclamptic mothers, can contribute to a non-angioproliferative status, thereby protecting premature infants from ROP development. Other gestational hypertensive disorders, probably because of their milder alterations in circulating angiogenic factors, did not show a strong relationship with ROP outcomes [36].

It has also been reported that preeclampsia-associated neutropenia might be a risk factor for a higher incidence of infection, even after a recovery of the neutrophil count [14]. The prevalence of sepsis, although controversial and not clearly correlated with neutropenia, seems to have a greater impact on infants of preeclamptic mothers than infants of normal mothers. These infants tend to need more oxygen

therapy and mechanical ventilation in terms of duration of treatment [17].

Concerning long-term effects, some data suggest that infants born to mothers with preeclampsia have lower mental developmental index scores (Bayley II scales of infant development) at 24 months of age compared to infants without maternal preeclampsia. Additionally, a population-based study of more than one million children exposed to preeclampsia showed that they have an increased risk for endocrine, nutritional, and metabolic derangements during adolescence and early adulthood. These risk factors remained even after adjusting for differences in lifestyle. This includes increased risks for diabetes and cardiovascular morbidity in adulthood [7].

General medical management

There is limited number of therapeutic options in the management of preeclampsia with known benefit to the fetus. Antepartum management routinely involves the administration of antenatal steroids in anticipation of a preterm delivery lower than 34 weeks of gestation. Magnesium sulfate, a commonly used medication for seizure prophylaxis in women with preeclampsia, has been shown to have a neuroprotective effect on preterm infants from 26 to 32 intrauterine weeks. A recent meta-analysis of more than 6000 infants showed that antenatal magnesium sulfate given to women at risk for preterm birth decreased the incidence of cerebral palsy and gross motor dysfunction [37].

Future perspectives

Although the initial causes of preeclampsia development are not fully understood, it is postulated that an insufficient trophoblast invasion and failure of spiral artery remodeling can lead to an inadequate blood flow to placenta [38,39]. It is also known that women with preeclampsia have reduced levels of NO (nitric oxide) metabolites in their blood and amniotic fluid, which leads to a reduced endothelium-dependent dilation [40]. The increased activation of the endothelin-1 (ET-1) system also contributes to the hyper-responsiveness to vasoconstrictive stimuli, increasing vascular resistance. In this context, a possible approach with PDE-5 (phosphodiesterase type 5) inhibitors to preserve NO-cGMP signaling emerges. Studies in animal models provide preclinical evidence to support the use of sildenafil in women with preeclampsia [41], and there are also case reports that describe the use of PDE-5 inhibitors as a possible effective treatment for

fetal growth improvement in isolated cases of preeclampsia or fetal growth restriction [42].

Another possible therapeutic target could be ET-1. There is positive correlation between plasma ET-1 levels and mean arterial pressure, suggesting that this could play important role in the pathogenesis of PE [43]. ET-1 receptor antagonists are used in the treatment of numerous cardiovascular diseases, and its administration to some hypertensive pregnant animal models has proven to be beneficial in reducing maternal hypertension [44]. However, although the laboratory results and theory are in our favor, some studies yield results that indicate that the use of ET-1 receptor antagonists would not be favorable to fetal development [45].

A possibility of further treatment includes the manipulation of the heme oxygenase-1 (HO-1) enzyme pathway. A constituent of the heme degradation pathway, this enzyme has bilirubin and carbon monoxide (CO) as its byproducts, which act similarly to NO, providing vascular dilation. Thus, the extra production of CO by manipulation of HO-1 could increase vasodilation and reduce hypertension [40].

Research agenda

Further studies should focus on the short-term and long-term clinical implications of these alterations observed in newborns. Correlations with sepsis, major risks for bleeding, the development of autoimmune disorders, BPD, NEC and worse neurodevelopmental outcomes should be confirmed and better established. Studies need to be reviewed in order to organize guidelines to efficiently manage these implications and improve the quality of medical care. Alternative treatment options must be researched to prevent or attenuate the effects of preeclampsia in mothers, and consequently, in newborns.

We believe that studies must focus on the treatment of preeclampsia. Once this disease is controlled from the gestational context, we expect that better outcomes for both the mother and the newborn will be achieved. Moreover, the research should regard primary and secondary preventions of preeclampsia, since its pathophysiology is complex and, once blown up, may require multiple treatment approaches and multiple financial resources.

Conclusions

Preeclampsia affects the development of newborn hematopoietic lineages. Neutropenia and thrombocytopenia are the major alterations observed besides a

procytotoxic immune state and antiangiogenic environment. PE can increase the presentation of bronchopulmonary dysplasia and necrotizing enterocolitis. It is probably a protective factor against retinopathy of prematurity. Implications of these findings are still under study, but a correlation with worse outcomes has been observed. An ideal peripartum management of these situations is still lacking. Further studies should focus not only on short-term and long-term clinical effects on the infant but also on preeclampsia prevention to provide a better assistance and better outcomes for this population.

Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the authors.

References

- [1] PrabhuDas M, Bonney E, Caron K, et al. Immune mechanisms at the maternal-fetal interface: perspectives and challenges. *Nat Immunol*. 2015;16:328-334.
- [2] Prins JR, Boelens HM, Helmweg J, et al. Preeclampsia is associated with lower percentages of regulatory T cells in maternal blood. *Hypertens Pregnancy*. 2009;28:300-311.
- [3] Guerin LR, Prins JR, Robertson SA. Regulatory T-cells and immune tolerance in pregnancy: a new target for infertility treatment? *Hum Reprod Update*. 2009;15:517-535.
- [4] Quinn KH, Parast MM. Decidual regulatory T Cells in placental pathology and pregnancy complications. *Am J Reprod Immunol*. 2013;69:533-538.
- [5] Sargent IL, Borzychowski AM, Redman CWG. NK cells and pre-eclampsia. *J Reprod Immunol*. 2007;76:40-44.
- [6] Schober L, Radnai D, Schmitt E, et al. Term and preterm labor: decreased suppressive activity and changes in composition of the regulatory T-cell pool. *Immunol Cell Biol*. 2012;90:935-944.
- [7] Backes CH, Markham K, Moorehead P, et al. Maternal preeclampsia and neonatal outcomes. *J Pregnancy*. 2011;2011:214365.
- [8] Black LV, Maheshwari A. Immune-mediated neutropenia in the neonate. *NeoReviews*. 2009;10:e446-e453.
- [9] Ulusoy E, Tüfekçi O, Duman N, et al. Thrombocytopenia in neonates: causes and outcomes. *Ann Hematol*. 2013;92:961-967.
- [10] Koenig JM, Yoder MC. Neonatal neutrophils: the good, the bad, and the ugly. *Clin Perinatol*. 2004;31:39-51.
- [11] Karumanchi SA, Bdoah Y. Hypoxia and sFlt-1 in preeclampsia: the "chicken-and-egg" question. *Endocrinology*. 2004;145:4835-4837.
- [12] Foidart JM, Schaaps JP, Chantraine F, et al. Dysregulation of anti-angiogenic agents (sFlt-1, PLGF, and sEndoglin) in preeclampsia—a step forward but not the definitive answer. *J Reprod Immunol*. 2009;82:106-111.
- [13] Hansen AR, Bamés CM, Folkman J, et al. Maternal preeclampsia predicts the development of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 2010;156:532-536.
- [14] Del Vecchio A, Christensen RD. Neonatal neutropenia: what diagnostic evaluation is needed and when is treatment recommended? *Early Hum Dev*. 2012;88(Suppl 2):S19-S24.
- [15] Rieber N, Gille C, Köstlin N, et al. Neutrophilic myeloid-derived suppressor cells in cord blood modulate innate and adaptive immune responses. *Clin Exp Immunol*. 2013;174:45-52.
- [16] Wirbelauer J, Thomas W, Rieger L, et al. Intrauterine growth retardation in preterm infants <32 weeks of gestation is associated with low white blood cell counts. *Am J Perinatol*. 2010;27:819-824.
- [17] Cetinkaya M, Ozkan H, Köksal N, et al. Neonatal outcomes of premature infants born to preeclamptic mothers. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;23:425-430.
- [18] Prociandy RS, Silveira RC, Mussi-Pinhata MM, et al. Sepsis and neutropenia in very low birth weight infants delivered of mothers with preeclampsia. *J Pediatr*. 2010;157:434-8, 438.e1.
- [19] Oei J, Lui K, Wang H, et al. Decreased neutrophil apoptosis in tracheal fluids of preterm infants at risk of chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88:F245-F249.
- [20] del Vecchio A. Evaluation and management of thrombocytopenic neonates in the intensive care unit. *Early Hum Dev*. 2014;90(Suppl 2):S51-S55.
- [21] Kalagiri RR, Choudhury S, Carder T, et al. Neonatal thrombocytopenia as a consequence of maternal preeclampsia. *AJP Rep*. 2016;6:e42-e47.
- [22] Gunnink SF, Vlugg R, Fijnvandraat K, et al. Neonatal thrombocytopenia: etiology, management and outcome. *Expert Rev Hematol*. 2014;7:387-395.
- [23] Roberts I, Murray NA. Neonatal thrombocytopenia: causes and management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88:F359-F364.
- [24] Stanworth SJ, Clarke P, Watts T, et al. Prospective, observational study of outcomes in neonates with severe thrombocytopenia. *Pediatrics*. 2009;124:e826-e834.
- [25] Sohlberg E, Saghalian-Hedengren S, Bachmayer N, et al. Pre-eclampsia affects cord blood NK cell expression of activation receptors and serum cytokine levels but not CB monocyte characteristics. *Am J Reprod Immunol*. 2014;71:178-188.
- [26] Vargas-Rojas MI, Solleiro-Villavicencio H, Soto-Vega E. Th1, Th2, Th17 and Treg levels in umbilical cord blood in preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29:1642-1645.
- [27] Loewendorf AI, Nguyen TA, Yesayan MN, et al. Preeclampsia is characterized by fetal NK cell activation and a reduction in regulatory T Cells. *Am J Reprod Immunol*. 2015;74:258-267.
- [28] Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol*. 2009;33:130-137.
- [29] Diaz Martínez LA, Díaz Pedraza Ndel M, Serrano Díaz NC, et al. The prognosis for children of mothers with preeclampsia. Part 2: long-term effects. *Arch Argent Pediatr*. 2011;109:519-524.

- [30] Hollegaard B, Lykke JA, Boomsma JJ. Time from pre-eclampsia diagnosis to delivery affects future health prospects of children. *Evol Med Public Heal.* 2017;2017:53–66.
- [31] Ngoc NTN, Meriadi M, Abdel-Aleem H, et al. Causes of stillbirths and early neonatal deaths: data from 7993 pregnancies in six developing countries. *Bull World Health Organ.* 2006;84:699–705.
- [32] Ozkan H, Cetinkaya M, Koksak N. Increased incidence of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants exposed to preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25:2681–2685.
- [33] Bashiri A, Zmora E, Sheiner E, et al. Maternal hypertensive disorders are an independent risk factor for the development of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Fetal Diagn Ther.* 2003;18:404–407.
- [34] Cetinkaya M, Ozkan H, Koksak N. Maternal preeclampsia is associated with increased risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Early Hum Dev.* 2012;88:893–898.
- [35] Perger L, Mukhopadhyay D, Komidar L, et al. Maternal pre-eclampsia as a risk factor for necrotizing enterocolitis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29:2098–2103.
- [36] Yu XD, Branch DW, Karumanchi SA, et al. Preeclampsia and retinopathy of prematurity in preterm births. *Pediatrics.* 2012;130:e101–e107.
- [37] Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, et al. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):CD004661. doi: 10.1002/14651858.CD004661.pub3
- [38] Gouloupoulou S, Davidge ST. Molecular mechanisms of maternal vascular dysfunction in preeclampsia. *Trends Mol Med.* 2015;21:88–97.
- [39] Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E, et al. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placenta.* 2009;30:473–482.
- [40] George EM, Granger JP. Mechanisms and potential therapies for preeclampsia. *Curr Hypertens Rep.* 2011;13:269–275.
- [41] George EM, Palei AC, Dent EA, et al. Sildenafil attenuates placental ischemia-induced hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2013;305:R397–R403.
- [42] Von Dadelszen P, Dwinnell S, Magee LA, et al. Sildenafil citrate therapy for severe early-onset intra-uterine growth restriction. *BJOG.* 2011;118:624–628.
- [43] Verdonk K, Saleh L, Lankhorst S, et al. Association studies suggest a key role for endothelin-1 in the pathogenesis of preeclampsia and the accompanying renin-angiotensin-aldosterone system suppression novelty and significance. *Hypertension.* 2015;65:1316–1323.
- [44] George EM, Granger JP. Linking placental ischemia and hypertension in preeclampsia: role of endothelin 1. *Hypertension.* 2012;60:507–511.
- [45] Eiland E, Nzerue C, Faulkner M. Preeclampsia 2012. *J Pregnancy.* 2012;2012:586578.

APÊNDICE 5 – ARTIGO SUBMETIDO AO JORNAL DE PEDIATRIA

Jornal de Pediatria

Anthropometry and morbid-mortality in preterm newborns of pregnant women with preeclampsia --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	JPEDIATRIA-D-20-00199
Article Type:	Original article
Keywords:	Preeclampsia; Neonatology; Infant, Premature; Anthropometry; Morbidity; Mortality
Corresponding Author:	Ana Lúcia Sarquis BRAZIL
First Author:	Ana Letícia Gasparotto
Order of Authors:	Ana Letícia Gasparotto Ricardo Nóbrega Machado Mariana Drechmer Romanowski, MSc Ana Lúcia Figueiredo Sarquis, PhD
Abstract:	<p>Objective: Preeclampsia (PE) is a gestational disease associated with prematurity. Lower anthropometry and higher morbid-mortality are expected in preterm newborns (PTNB) of pregnancies with PE. Given the shortage of literature on this hypothesis, the objective of this study was to compare them to PTNB for other causes; in addition, to associate their outcomes with maternal PE's severity.</p> <p>Method: Prospective neonatal and retrospective maternal observational cohort study conducted in the neonatal intensive care unit of a tertiary hospital during 10 months. Preterm infants admitted to the unit and born within the hospital were included and those with genetic syndromes or malformations were excluded. PTNB were divided into control and PE groups and had anthropometry and morbid-mortality compared. In the PE group, outcomes of PTNB were correlated with aspects of maternal PE.</p> <p>Results: 171 PTNB were included, 45 in the PE group. It was considered statistically relevant $p < 0.05$. PE group of PTNB presented lower weight, head circumference (HC) and length, higher length of hospital stay, and lower gestational age (GA) at birth. Morbid-mortality showed no significant difference between groups. GA of PE's diagnosis showed direct association with weight, length, HC and GA at birth, and inversely with length of hospital stay and incidence of morbidities. Severe PE was associated with lower GA at birth and worse anthropometric data.</p> <p>Conclusions: PTNB with PE presented lower weight, HC and length measures and lower GA at birth than PTNB due to other causes. Higher severity or precocity of PE were associated with worse neonatal outcomes.</p>
Suggested Reviewers:	<p>Paulyne Stadler Venzon, PhD Universidade Federal do Parana Setor de Ciencias da Saude paulyne.venzon@gmail.com Principais linhas de pesquisa envolvem morbimortalidade de prematuro extremos, recém-nascidos a termo precoce e pós-termo.</p> <p>Cristina Terumy Okamoto, PhD Universidade Positivo Curso de Medicina okamoto.cris@gmail.com</p>
Opposed Reviewers:	

Título: Anthropometry and morbid-mortality in preterm newborns of pregnant women with preeclampsia

Título abreviado: Traits of preterm newborns from preeclamptic women

Autores:

Ana Leticia Gasparotto¹: anagasparotto10@gmail.com;
<http://lattes.cnpq.br/9177173160721291>; ORCID <https://orcid.org/0000-0002-3689-7038>

Ricardo Nóbrega Machado¹: ricardonobmac@gmail.com;
<http://lattes.cnpq.br/8234671372386866>; ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2579-9184>

Mariana Drechmer Romanowski², MSc: marianaromanowski@gmail.com;
<http://lattes.cnpq.br/6586584175041060>; ORCID <https://orcid.org/0000-0002-7195-5256>

Ana Lúcia Figueiredo Sarquis³, PhD: ana.sarquis@hc.ufpr.br;
<http://lattes.cnpq.br/3236698071783577>; ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0779-1832>

¹ Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Paraná (UFPR) – Curitiba / Brasil

² Departamento de Tocoginecologia / Programa de Pós Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Universidade Federal do Paraná (UFPR) – Curitiba / Brasil

³ Departamento de Pediatria / Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, Universidade Federal do Paraná (UFPR) – Curitiba / Brasil

Instituição e serviço ao qual o trabalho está vinculado: Universidade Federal do Paraná (UFPR) e Complexo Hospital de Clínicas da UFPR.

Contribuição específica de cada autor:

- Ana Leticia e Ricardo: concepção e delineamento do estudo, aquisição de dados, análise e interpretação de dados, escrita do artigo.

- Mariana e Ana Lúcia: concepção e delineamento do estudo, análise e interpretação de dados, revisão crítica da escrita e do conteúdo intelectual relevante.

Autor para correspondência:

Ana Lúcia Figueiredo Sarquis / ana.sarquis@hc.ufpr.br
Rua General Carneiro, 181 - 14º andar (Hospital de Clínicas da UFPR, Departamento de Pediatria); Alto da Glória, CEP 80.060-900 – Curitiba, PR – Brasil
Telefone: (41) 3360-7994

Autor encarregado do contato pré-publicação:

Ana Leticia Gasparotto / anagasparotto10@gmail.com
Avenida Iguazu, 2960, apto 261-B – Água Verde, CEP 80.240-031 – Curitiba, PR – Brasil
Telefone: (41) 99648-8489

Conflito de interesse: nada a declarar.

Fonte financiadora: esta pesquisa não recebeu nenhum financiamento específico de agências de financiamento dos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

Contagem total das palavras do texto: 2.929 palavras.

Contagem total das palavras do resumo: 250 palavras.

Número de tabelas e figuras: 3.

Title: Anthropometry and morbid-mortality in preterm newborns of pregnant women with preeclampsia

Short title: Traits of preterm newborns from preeclamptic women

Abstract:

Objective: Preeclampsia (PE) is a gestational disease associated with prematurity. Lower anthropometry and higher morbid-mortality are expected in preterm newborns (PTNB) of pregnancies with PE. Given the shortage of literature on this hypothesis, the objective of this study was to compare them to PTNB for other causes; in addition, to associate their outcomes with maternal PE's severity.

Method: Prospective neonatal and retrospective maternal observational cohort study conducted in the neonatal intensive care unit of a tertiary hospital during 10 months. Preterm infants admitted to the unit and born within the hospital were included and those with genetic syndromes or malformations were excluded. PTNB were divided into control and PE groups and had anthropometry and morbid-mortality compared. In the PE group, outcomes of PTNB were correlated with aspects of maternal PE.

Results: 171 PTNB were included, 45 in the PE group. It was considered statistically relevant $p < 0.05$. PE group of PTNB presented lower weight, head circumference (HC) and length, higher length of hospital stay, and lower gestational age (GA) at birth. Morbid-mortality showed no significant difference between groups. GA of PE's diagnosis showed direct association with weight, length, HC and GA at birth, and inversely with length of hospital stay and incidence of morbidities. Severe PE was associated with lower GA at birth and worse anthropometric data.

Conclusions: PTNB with PE presented lower weight, HC and length measures and lower GA at birth than PTNB due to other causes. Higher severity or precocity of PE were associated with worse neonatal outcomes.

Keywords: Preeclampsia; Neonatology; Infant, Premature; Anthropometry; Morbidity; Mortality

INTRODUCTION

Preeclampsia (PE) is a heterogeneous and multisystemic pregnancy disease associated with maternal and fetal morbidity and mortality.¹ It is a major challenge due to its complex pathophysiology and etiology, which are not yet fully understood. In addition, its diagnosis can be difficult to determine and there is no completely effective treatment² because the removal of the fetus and placenta is the only definitive cure.¹ Antenatal care involves the difficult balance between the risks for the pregnant woman to continue the pregnancy and those for the newborn and its early delivery.² Pregnant women who develop PE may need to terminate pregnancy before 37 weeks, or the disease itself may increase the risk of spontaneous premature delivery.³ In fact, more than 20% of premature births due to medical indication are associated with PE.⁴

Despite advances in neonatal intensive care, allowing newborns at increasingly lower gestational ages (GA) to survive, prematurity remains the leading cause of neonatal mortality.⁵

Epidemiological studies report high rates of preterm birth, predominantly due to the increase in indications for premature birth, and PE is a frequent cause of these indications.⁶ Prematurity itself already has a high impact on neonatal morbidity and mortality, but unfavorable outcomes can be expected in preterm newborns (PTNB) of pregnant women with PE, regardless of GA, as there is strong evidence that in these pregnancies the fetuses are exposed to greater oxidative stress and inflammation.²

Despite these evidences, it is still unclear whether PTNB of pregnant women with PE actually have worse outcomes than those born preterm by other causes.^{2,7}

Thus, knowing that prematurity and PE are two frequent situations in the obstetric and neonatal setting, and noting a shortage of literature on the effects of PE, especially in the PTNB group, it is relevant to analyze whether PTNB of pregnancies with PE have more unfavorable characteristics and outcomes, in order to assist in the description of the main adverse events of this group and their possible management and prevention.

Hence, knowing that the greatest complications for newborns of pregnancies with PE are related to prematurity,² the clinical outcome of PTNB of pregnancies with and without PE was analyzed in three scopes: their anthropometric profiles, incidence of morbidities and mortality. Among morbidities, were included those most prevalent in neonates: bronchopulmonary dysplasia (BPD), patent ductus arteriosus (PDA), retinopathy of prematurity (ROP), necrotizing enterocolitis (NEC), peri-intraventricular hemorrhage (PIVH) and sepsis.⁸

The main objective of this study was to evaluate whether PTNB of pregnant women with PE have different anthropometric data and incidence of morbidity and mortality compared to those PTNB due to other causes. As a secondary objective, newborn outcomes were related to maternal data on pregnancy, delivery, complications and disease severity.

MATERIAL AND METHODS

The study was conducted at the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) of the Clinical Hospital of the Federal University of Paraná (HC/UFPR), in Curitiba (Brazil), from October 23rd, 2017 to March 29th, 2018 and from January 1st to May 22nd, 2019. It is a prospective and retrospective observational cohort study comparing anthropometric profiles, morbidity and mortality of PTNB from pregnancies with and without PE. The study protocol was approved by the Human Research Ethics Committee of HC/UFPR and an informed consent form was signed by the guardians of all participating newborns.

The cohort included all PTNB admitted to the NICU of HC/UFPR throughout the study period and who were born within the service. Patients with birth up to 36 weeks and 6 days of gestation were considered preterm.⁵ Patients with genetic syndromes incompatible with life or malformations were excluded.

PTNB data were collected prospectively during their period of stay in the NICU. Data on mothers with PE whose children were included in the study were collected retrospectively through the review of medical records to analyze the pregnancy. All data were obtained from medical records of newborns and pregnant women using a pre-structured data collection form.

Patients were divided into two groups: PTNB with maternal PE and without it. These groups were compared in relation to the anthropometric profile, morbidity and mortality. Within the PE group, data on these PTNBs were compared with maternal data.

The analyzed variables of PTNB were the presence or absence of maternal PE; birth data (sex, weight, length, head circumference, Apgar score, GA, newborn's classification regarding weight/GA ratio); presence of morbidities (BPD, ROP, NEC, PDA, PIVH and sepsis); outcome in the first week of life (early death, late death, survival or discharge from NICU); length of hospital stay; outcome until hospital discharge; and corrected GA at discharge.

GA determination was made through the best estimate between early gestational ultrasound (<20 weeks), date of the last menstrual period (LMP) and clinical examination using the New Ballard score.

Weight/GA ratio was described based on Fenton's growth curves.⁹ Patients below the 10th percentile were defined as small for gestational age (SGA), appropriate for gestational age (AGA) those between the 10th and 90th percentiles and large for gestational age (LGA) patients above the 90th percentile. Apgar score was classified as good (8 to 10), regular (4 to 7) and poor (0 to 3). Percentile values for weight, length and head circumference (HC) were obtained according to sex and GA through the standard curves of the Intergrowth 21st study.¹⁰

Morbidities included in the study were: BPD, PDA, NEC, PIVH, ROP and sepsis.⁸ Neonatal death was defined as early when it occurred until the 6th day of life and late from the 7th to the 27th day of life.¹¹

Data collected from mothers with PE and their pregnancy included maternal age; parity; LMP; GA of PE diagnosis; classification of PE (mild or severe); maximum prepartum blood pressure levels; presence of PE complications, such as eclampsia, HELLP syndrome, intrauterine growth restriction (IUGR) and placental abruption; result of PE laboratory routines (uric acid, hemoglobin, hematocrit, leukogram, platelet count, total and fractionated bilirubin, AST, ALT, LDH, creatinine, urea and INR); birth GA; mode of delivery; intrapartum complications (uterine atony, disseminated intravascular coagulation, hemorrhage, shock); and maximum blood pressure levels at 48 hours postpartum.

PE's diagnosis, as well as its severity, was defined according to the American College of Obstetricians and Gynaecologists.¹²

The collected data were entered into an electronic spreadsheet (*Microsoft Excel*[®]), checked and exported for statistical analysis using the *R Core Team*[®] (2019) program, version 3.6.1. and complemented with graphical analysis in *GraphPad Prism*[®] 8.0. Categorical variables were described by absolute and relative frequencies, continuous variables by mean (\pm standard deviation), median, minimum and maximum values. Statistical analysis was performed using the chi-square test, Fisher's exact test, Student's t test, Mann-Whitney test, Kruskal-Wallis test and Spearman correlations as appropriate. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

One hundred seventy-one PTNB were included in the study, the control group (without maternal PE) comprising 126 patients and the study group (with maternal PE) comprising 45 patients. Main characteristics and occurrences observed at the birth of the PTNB and during

their stay in the NICU are shown in TABLE 1. The distribution of percentile values for length, weight and HC occurs according to FIGURE 1.

In the PE group, maternal data during pregnancy were also analyzed. The average age of pregnant women with PE was 31 years old (± 6.5), with a minimum of 17 and a maximum of 43 years old. The average of previous pregnancies was 1.31 (± 1.29).

The mean GA for PE diagnosis was 29.7 weeks (± 3.9), varying between 22.7 and 35.8 weeks. Maximum prepartum blood pressure levels averaged 176 mmHg (± 21.9) for systolic and 113 (± 15.3) for diastolic, while levels at 48 hours postpartum were 155 (± 15.5) and 97.1 (± 12), respectively. Descriptive data characterizing pregnancies with PE and childbirth can be seen in TABLE 2.

For statistical analysis, maternal and PTNB data were correlated. GA of the PE diagnosis showed a direct relationship with PTNB's weight, length, HC, birth GA (all with $p < 0.001$) and 5th minute Apgar score ($p = 0.02244$); and inverse with length of hospital stay ($p < 0.001$) and incidence of ROP ($p = 0.003474$), BPD ($p = 0.0053$), PIVH ($p = 0.0096$) and sepsis ($p = 0.01989$).

Regarding PE, severe form of the disease was associated with lower GA at birth ($p = 0.01578$), lower birth weight ($p = 0.02422$), worse 1st minute Apgar score ($p = 0.02963$), lower HC ($p = 0.01393$), shorter length ($p = 0.01847$), and longer hospitalization ($p = 0.01195$) of the PTNB. Maximum diastolic blood pressure levels at 48 hours postpartum showed an inverse relationship with weight ($p = 0.03022$) and HC ($p = 0.04766$), and a direct relationship with length of hospital stay ($p < 0.001$).

As for the complications of PE, HELLP syndrome had a negative association with HC ($p = 0.04949$) and the presence of IUGR was associated with lower birth weight ($p = 0.01155$) and lower HC ($p = 0.01098$). Presence of alterations in the maternal laboratory data of leukogram, platelet and liver enzymes (AST and ALT) also showed a negative correlation with HC (all with $p < 0.05$). Urea alterations showed a relationship with worse 1st minute Apgar scores ($p = 0.03139$) and a positive relationship with PIVH ($p = 0.01261$).

Comparing PTNB of the control and study group with each other, the anthropometric data showed a statistically significant correlation between the presence of PE during pregnancy and smaller measures of weight, length and HC. Regarding the incidence of morbidities and mortality, there was no statistical significance in the results (TABLE 1).

DISCUSSION

The present study found a 26.3% incidence of PE, which is higher than that reported in literature from 5 to 10% of all pregnancies.² This is consistent and can be explained by the fact that the sample includes only preterm infants, being PE a major cause of prematurity.⁴ In addition, the research was conducted in a tertiary high-risk pregnancy reference hospital.

It became evident that pregnancies with PE are associated with lower PTNB's anthropometric values of weight, HC and length when compared to those infants born preterm because of other causes. A possible explanation for this occurrence is the high incidence of IUGR among pregnant women with PE in the study. The raised hypothesis was whether the presence of IUGR could be a contributing factor to the lower anthropometric data observed.

A survey conducted with large World Health Organization (WHO) databases showed that newborns with IUGR secondary to PE had a lower average weight at birth than those with IUGR secondary to gestational hypertension or IUGR due to other causes (not associated with smoking, malnutrition or congenital malformations).¹³ Although not referring exclusively to the group of preterm infants, results of this study suggest that IUGR as a specific complication of PE can actually determine lower birth weight. Added to this is the fact that PE itself already increases the risk of serious neonatal outcomes, mainly by reducing the birth weight of newborns in general.¹³

When anthropometry was analyzed from percentile perspective (TABLE 1 and FIGURE 1) a significant difference between groups could be noticed. The majority of PE group was considerably below the 50th percentile in all parameters, and the one that remained furthest from this target, globally, was the newborn's length at birth. This could represent that the longitudinal growth of the fetus is the most sacrificed factor in the face of chronic adverse situations in utero – such as hypoxia caused by placental disorders or other diseases that determine prematurity. However, in the PE group the PTNB's weight was also comparatively reduced, showing that in this group a second parameter – besides length – also had to be significantly sacrificed in order to maintain the fetus development.

A possible explanation for this finding could be related to the pathophysiology of IUGR, a situation in which the nutrient supply to the fetus is compromised and, to guarantee its survival, the fetus responds by reducing its size and overall weight in order to preserve the maturation and function of essential organs to its development, including the brain.¹⁴ Thus, it is appropriate to associate that, due to the higher incidence of IUGR secondary to PE, that is, occurring at least after 20 weeks of gestation, the fetus presents a more rapid growth of noble

structures, such as the brain, to the detriment of its weight and overall length. Hence, IUGR that occurs in later periods of pregnancy would determine uneven growth of the fetus, which is reflected in a newborn with HC clinically more appropriate to GA, but with birth length and weight lower than expected.

These findings are in accordance with literature, Chiesa et al.¹⁵ found reduced levels of IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1) in umbilical cord blood of newborns of pregnant women with arterial hypertension or IUGR, and demonstrated that this data was positively associated with all anthropometric parameters. That same study also states that IUGR was associated with increased serum values of fetal growth hormone (GH) and ghrelin, in addition to low levels of leptin and glucose. The increase in ghrelin was associated with a higher HC and, therefore, with brain maturation. Low leptin and high GH were associated with lower weight and length. This is corroborated by the findings of this study, in which PE – being a uterus-placental vascular disease – always determines a degree of fetal-placental growth restriction (FPGR), with some authors even advocating the exchange of the term IUGR for FPGR¹⁶ and, therefore, IUGR findings can be expected in this population. It is also noted that in the PE group of this study, compared to the control group, HC had lower percentile values, reflecting a greater severity of the impairment of intrauterine development, which is consistent with the study sample, mostly composed of severe cases of PE.

In relation to PE, it was shown that severe cases, when compared to mild ones, are associated with lower birth GA and, consequently, longer length of stay in the NICU. Although conservative treatment is an option in tertiary centers, especially for pregnant women under 34 weeks of gestation, PE with signs of severity is generally considered an indication for premature birth, regardless of GA, given the high risk of maternal morbidity and mortality.¹⁷ Thus, the obtained results are consistent with the recommended management of severe PE cases, which often require early intervention.

To corroborate this data, higher postpartum diastolic blood pressure levels showed an association with longer hospital stay and lower anthropometric neonatal values. It is known that severe cases of PE have higher risk of exacerbating postpartum hypertension,¹⁷ so this result is complementary to that previously discussed, that severe PE determines worse outcomes in PTNB.

Regarding neonatal morbidities, PE is a known risk factor, and its role is derived from placental insufficiency and low fetal blood flow. In addition, PE is described in literature as an anti-angiogenic state.¹⁸ The correlation between PE and the morbidities assessed in this study is not well defined in the current literature. It is suggested that PE affects the concentrations of

vascular endothelial growth factor^{19,20} by altering the normal development of target organs such as the retina, intestine, lungs, central nervous system and immune system.¹⁹⁻²¹ Thus, combined with prematurity²² – the main factor linked to the physiology of these pathologies –, it is justified to expect a higher incidence of these morbidities among PTNB of pregnant women with PE. The current literature, in general, presents concordant results,⁷ although the rates of morbidities vary.^{21,23-26} However, the results of this study were not statistically relevant. This could be justified by the fact that most studies limit GA and neonatal weight in the evaluation of morbidities, focusing on the higher risk groups. In addition, the limitations of the sample size of this study must be considered, which in greater numbers might have statistical significance.

Concerning mortality, it is known that PE is associated with an increased risk of fetal and neonatal death.¹³ This study showed only one death in the PE group and the p-value was not significant, so it was not possible to draw conclusions from this result. However, some reasons are speculated for this occurrence. The first one concerns the limited size of the PE group sample.

Another probable reason refers to the classification of most PTNB in the study as moderate to late preterm infants (32 to <37 weeks), according to WHO's classification.⁵ Mortality rates are known to be inversely proportional to GA and,⁵ therefore, the low mortality rate of this study may be due the majority of the sample having GA more favorable to the newborn's survival.

In addition, when analyzing the four deaths that occurred in the control group, it was found that three were of newborns with less than 25 weeks of gestation and who weighed less than 760 g. Human viability (GA in which the chance of survival is 50%) is currently considered to be approximately 23-24 weeks in developed countries.²⁷ Therefore, the majority of deaths that occur fall under proven high mortality situations and do not necessarily reflect the quality of intrapartum and postnatal care.

Thus, knowing that the quality of neonatal hospital care is an important factor in determining mortality,²⁸ it is understood that the low neonatal mortality rate in the intensive care service where the study was conducted possibly reflects its structure and service capacity.

In conclusion, this study showed that PTNB of pregnant women with PE presented lower measures of HC, weight and length, and lower GA at birth when compared to PTNB due to other causes. However, there was no significant association as to the incidence of morbidities and mortality. In addition, maternal parameters that reflect greater severity or precociousness of PE were associated with worse neonatal outcomes.

References

1. Backes CH, Markham K, Moorehead P, Cordero L, Nankervis CA, Giannone PJ. Maternal Preeclampsia and Neonatal Outcomes. *Journal of Pregnancy*. 2011;2011:1–7.
2. de Souza Rugolo LMS, Bentlin MR, Trindade CEP. Preeclampsia: Effect on the Fetus and Newborn. *NeoReviews*. 2011;12(4):e198–206.
3. Davies EL, Bell JS, Bhattacharya S. Preeclampsia and preterm delivery: A population-based case–control study. *Hypertension in Pregnancy*. 2016;35(4):510–9.
4. Auger N, Le TUN, Park AL, Luo ZC. Association between maternal comorbidity and preterm birth by severity and clinical subtype: Retrospective cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2011;11.
5. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller A-B, et al. Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. *Reproductive Health*. 2013;10(Suppl 1):S2.
6. Duley L. The Global Impact of Pre-eclampsia and Eclampsia. *Seminars in Perinatology*. 2009;33(3):130–7.
7. Rocha G, de Lima FF, Machado AP, Guimarães H. Preeclampsia predicts higher incidence of bronchopulmonary dysplasia. *Journal of Perinatology*. 2018;1–9.
8. Ozsurekci Y, Aykac K. Oxidative Stress Related Diseases in Newborns. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016;2016.
9. Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda’s chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatrics*. 2003;3:1–10.
10. Villar J, Giuliani F, Fenton TR, Ohuma EO, Ismail LC, Kennedy SH. INTERGROWTH-21st very preterm size at birth reference charts. *The Lancet*. 2016;387(10021):844–5.
11. BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de Vigilância do Óbito Infantil e Fetal e do Comitê de Prevenção do Óbito Infantil e Fetal. Ministério da Saúde do Brasil. 2009. 1–98 p.

12. James M Roberts, Phyllis A August, George Bakris JRB. Hypertension in Pregnancy. *Cardiology Clinics*. 2012;30(3):407–23.
13. Villar J, Carroli G, Wojdyla D, Abalos E, Giordano D, Ba'aqeel H, et al. Preeclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2006;194(4):921–31.
14. Tudehope D, Vento M, Bhutta Z, Pachi P. Nutritional requirements and feeding recommendations for small for gestational age infants. *The Journal of Pediatrics*. 2013;162(3):81–9.
15. Chiesa C, Osborn JF, Haass C, Natale F, Spinelli M, Scapillati E, et al. Ghrelin, leptin, IGF-1, IGFBP-3, and insulin concentrations at birth: Is there a relationship with fetal growth and neonatal anthropometry? *Clinical Chemistry*. 2008;54(3):550–8.
16. A McMASTER-FAY R. Intrauterine growth restriction: Recent developments, definitions and future research. *Clinical Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine*. 2019;5(5).
17. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology*. 2003;102(1):181–92.
18. Dravet-Gounot P, Torchin H, Goffinet F, Aubelle M-S, El Ayoubi M, Lefevre C, et al. Bronchopulmonary dysplasia in neonates born to mothers with preeclampsia: Impact of small for gestational age. *Plos One*. 2018;13(9):e0204498.
19. Quimson SK. Retinopathy of Prematurity: Pathogenesis and Current Treatment Options. *Neonatal network : NN*. 2015;34(5):284–7.
20. Bowker RM, Yan X, De Plaen IG. Intestinal microcirculation and necrotizing enterocolitis: The vascular endothelial growth factor system. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2018;(xxxx):0–1.
21. Shane AL, Stoll BJ, ShaneMD L. A, Stoll J. B. Recent Developments and Current Issues in the Epidemiology, Diagnosis, and Management of Bacterial and Fungal Neonatal Sepsis. *American Journal of Perinatology*. 2013;30(2):131–41.
22. Baker CD, Abman SH. Impaired pulmonary vascular development in bronchopulmonary

- dysplasia. *Neonatology*. 2015;107(4):344–51.
23. Mukerji A, Shah V, Shah PS. Periventricular/Intraventricular Hemorrhage and Neurodevelopmental Outcomes: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2015;136(6):1132–43.
 24. Holmström GE, Hellström A, Jakobsson PG, Lundgren P, Tornqvist K, Wallin A. Swedish national register for retinopathy of prematurity (SWEDROP) and the evaluation of screening in Sweden. *Archives of Ophthalmology*. 2012;130(11):1418–24.
 25. Bhandari A, Bhandari V. Biomarkers in bronchopulmonary dysplasia. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2013;14(3):173–9.
 26. Perger L, Mukhopadhyay D, Komidar L, Wiggins-Dohlvik K, Uddin MN, Beeram M. Maternal pre-eclampsia as a risk factor for necrotizing enterocolitis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2015;29(13):2098–103.
 27. Glass HC, Costarino AT, Stayer SA, Brett C, Cladis F. Outcomes for extremely premature infants. Vol. 120, *Anesthesia and Analgesia*. 2015. 1337–1351 p.
 28. Freitas BAC de, Sant'Ana LF da R, Longo GZ, Siqueira-Batista R, Priore SE, Franceschini S do CC. Características epidemiológicas e óbitos de prematuros atendidos em hospital de referência para gestante de alto risco. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 2012;24(4):386–92.

Table 1 Characteristics and occurrences of PTNB at birth and during NICU stay.

	Total (n = 171)	Control (n = 126)	PE (n = 45)	p value
Sex				
Male (%)	90 (4.8)	66 (52.4)	24 (53.3)	p = 1.00 ^a
Female (%)	80 (52.6)	59 (46.8)	21 (46.7)	p = 1.00 ^a
Undetermined (%)	1 (0.6)	1 (0.8)	0	p = 1.00 ^a
Weight (g)	1925 ± 703	2051 ± 667	1547 ± 676	p < 0.001 ^b
Weight (percentile)	39.9 ± 29.7	47.1 ± 28.8	20.2 ± 22.4	p < 0.001 ^b
Head circumference (cm)	30.1 ± 3.1	30.7 ± 2.8	28.6 ± 3.2	p < 0.001 ^b
Head circumference (percentile)	48.1 ± 31.8	54.5 ± 31.1	30.8 ± 26.8	p < 0.001 ^b
Length (cm)	41.4 ± 4.8	42.4 ± 4.1	38.8 ± 5.6	p < 0.001 ^b
Length (percentile)	28.5 ± 28	33.2 ± 27.9	16.1 ± 24.4	p < 0.001 ^b
Weight/GA ratio				
LGA (%)	12 (7)	10 (7.9)	2 (4.4)	p = 1.00 ^a
AGA (%)	132 (77.2)	98 (77.8)	34 (75.6)	p = 1.00 ^a
SGA (%)	27 (15.8)	18 (14.3)	9 (20)	p = 1.00 ^a
1st min Apgar score				
Good (%)	66 (39)	51 (41.5)	16 (35.6)	p = 0.6032 ^a
Regular (%)	79 (47)	55 (44.7)	23 (51.1)	p = 0.6032 ^a
Poor (%)	23 (14)	17 (13.8)	6 (13.3)	p = 0.6032 ^a
5th min Apgar score				
Good (%)	138 (80.8)	101 (80.2)	37 (82.2)	p = 0.8479 ^a
Regular (%)	30 (17.5)	22 (17.4)	8 (17.8)	p = 0.8479 ^a
Poor (%)	3 (1.7)	3 (2.4)	0 (0)	p = 0.8479 ^a
Morbidities				
ROP (%)	10 (5.8)	5 (4)	5 (11.1)	p = 0.1308 ^a
BPD (%)	12 (7)	6 (4.7)	6 (13.3)	p = 0.1113 ^c
NEC (%)	3 (1.7)	2 (1.5)	1 (2.2)	p = 1.00 ^a
PIVH (%)	19 (11.1)	14 (11.1)	5 (11.1)	p = 1.00 ^a
PDA (%)	15 (8.7)	9 (7.1)	6 (13.3)	p = 0.2076 ^c
Sepsis (%)	26 (15.2)	17 (13.5)	9 (20)	p = 0.2966 ^c
1st week outcome				
Survival (%)	142 (83)	104 (82.5)	38 (84.5)	p = 0.3326 ^a
Discharge (%)	24 (14)	18 (14.3)	6 (13.3)	p = 0.3326 ^a
Late death (%)	1 (0.6)	0 (0)	1 (2.2)	p = 0.3326 ^a
Early death (%)	4 (2.4)	4 (3.2)	0 (0)	p = 0.3326 ^a
Length of NICU stay (days)	22 ± 22.3	18.7 ± 19.3	31.2 ± 27.2	p = 0.0056 ^b
GA (weeks)	33 ± 2.9	33.3 ± 2.9	32.2 ± 3.1	p = 0.0279 ^b
Corrected GA at discharge (weeks)	36.1 ± 2.7	35.9 ± 2.8	36.6 ± 2.6	p = 0.0538 ^b

Values with significance are presented in bold.

^a Fisher's Exact test; ^b Mann-Whitney U test; ^c Chi-square test.

PTNB, preterm newborns; PE, preeclampsia; NICU, neonatal intensive care unit; GA, gestational age; LGA, large for gestational age; AGA, appropriate for gestational age; SGA, small for gestational age; ROP, retinopathy of prematurity; BPD, bronchopulmonary dysplasia; NEC, necrotizing enterocolitis; PIVH, peri-intraventricular hemorrhage; PDA, patent ductus arteriosus.

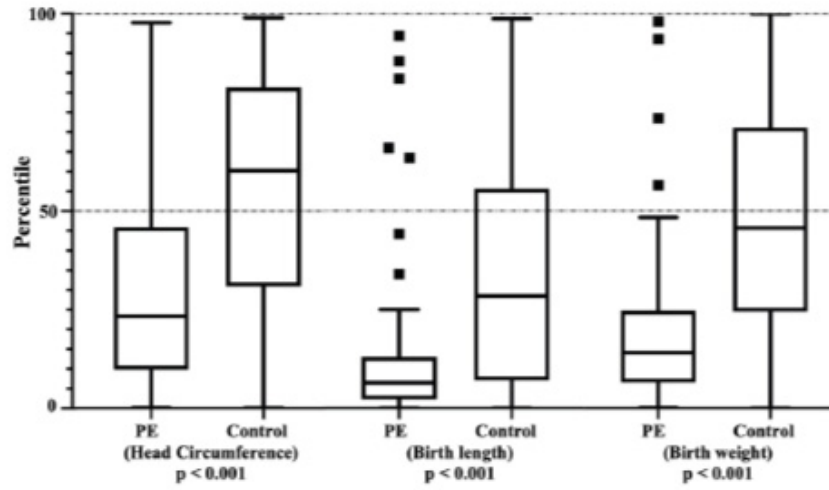
Table 2 Childbirth and preeclamptic pregnancies characteristics.

	PE Group (n = 45)
PE severity	
Mild (%)	4 (8.9)
Severe (%)	41 (91.1)
Complications of PE	
Eclampsia (%)	2 (4.4)
HELLP syndrome (%)	8 (17.7)
IUGR (%)	18 (40)
Placental abruption (%)	0
Mode of birth	
C-section (%)	44 (97.8)
Vaginal (%)	1 (2.2)
Childbirth complications	
Uterine atony (%)	1 (2.2)
DIC (%)	0
Hemorrhage (%)	2 (4.4)
Shock (%)	0
Laboratory alterations *	
Uric acid (%)	31 (68.9)
Hemoglobin (%)	7 (15.5)
Hematocrit (%)	8 (17.7)
Leukogram (%)	13 (28.8)
Platelet count (%)	13 (28.8)
Bilirubin	
Total (%)	1 (2.2)
Indirect (%)	1 (2.2)
Direct (%)	1 (2.2)
AST (%)	9 (20)
ALT (%)	9 (20)
LDH (%)	22 (48.8)
INR (%)	5 (11.1)
Creatinine (%)	8 (17.7)
Urea (%)	6 (13.3)

*Qualitative analysis of laboratory alterations.

PE, preeclampsia; IUGR, intrauterine growth restriction; DIC, disseminated intravascular coagulation.

Figure 1 Distribution of percentiles for length, weight and head circumference of the PTNB at birth.



PTNB, preterm newborns; PE, preeclampsia.

Author agreement

Author agreement

Curitiba, 11 de agosto de 2020.

Título do manuscrito: Anthropometry and morbid-mortality in preterm newborns of pregnant women with preeclampsia

Os autores do artigo acima asseguram que:

- a) O artigo é original.
- b) Nunca foi publicado e não será publicado em outra revista.
- c) Todos os autores participaram da concepção do trabalho, da análise e interpretação dos dados e de sua redação ou revisão crítica.
- d) Todos os autores leram e aprovaram a versão final.
- e) Não foram omitidas informações sobre quaisquer ligações ou acordos de financiamento entre os autores e companhias ou pessoas que possam ter interesse no material abordado no artigo.
- f) Todas as pessoas que fizeram contribuições substanciais para o artigo, mas não preencheram os critérios de autoria, são citadas nos agradecimentos, para o que forneceram autorização por escrito.
- g) Reconhecem que a Sociedade Brasileira de Pediatria passa a ter os direitos autorais quando o artigo for publicado.

Ana Leticia Gasparotto
Ricardo Nóbrega Machado
Mariana Drechmer Romanowski
Ana Lúcia Figueiredo Sarquis

ANEXO 1 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: NEUTROPENIA E PLAQUETOPENIA NEONATAIS EM FILHOS DE MÃESPORTADORAS DE PRÉ-ECLÂMPZIA

Pesquisador: Ana Lúcia Figueiredo Sarquis

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 73131517.4.0000.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.323.687

Apresentação do Projeto:

Tese de doutoramento.

Trata-se de estudo ambispectivo, observacional e caso-controle, em que serão comparados pacientes pré-termos com ou sem antecedentes maternos de pré-eclâmpsia com relação ao seus perfis hematológicos e desfechos clínicos.

Para o desenvolvimento do estudo, será feita análise transversal de recém-nascidos internados na UTI Neonatal do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, seguindo-se os critérios de inclusão e exclusão abaixo relacionados.

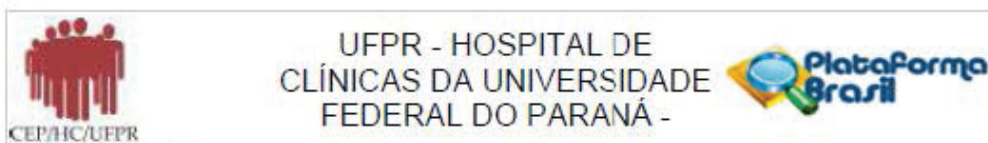
Critério de Inclusão:

- Internados na UTI Neonatal do Hospital de Clínicas no período de outubro de 2017 a outubro de 2019.
- com coleta de pelo menos um hemograma com plaquetas na primeira semana de vida;
- com coleta de pH e lactato em gasometria arterial, em pelo menos uma dosagem;
- nascidos do Hospital de Clínicas, para que se possa ter acesso ao prontuário da mãe.

Critério de Exclusão:

- recém-nascidos acima de 36 semanas e 6 dias ao nascimento;
- recém-nascidos com outros fatores de risco para infecção como corioamnionite materna,

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
 Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-900
 UF: PR Município: CURITIBA
 Telefone: (41)3380-1041 Fax: (41)3380-1041 E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 2.323.687

infecção do trato urinário materno, febre materna, colonização materna pelo *Streptococcus agalactiae*, bolsa rota acima de 18h, antibioticoterapia materna terapêutica no momento do parto.

- Pacientes sem coleta de hemograma ou gasometria na primeira semana de vida;
- Portadores de malformações.

Serão coletados dados do nascimento, bem como resultados de exames laboratoriais que já fazem parte da rotina do serviço. Além desses dados, será feita análise prospectiva da evolução clínica do paciente enquanto internado na UTI Neonatal, especialmente na primeira semana de vida.

Espera-se n estimado de 200 pacientes

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Correlacionar a presença de neutropenia em suas diferentes contagens com a ocorrência de infecção neonatal em pré-termos filhos de mães com PE e pré-termos por outras causas;
- Correlacionar a presença de plaquetopenia com alterações hemorrágicas em pré-termos filhos de mães com PE e pré-termos por outras causas;

Objetivo Secundário:

- Definir a incidência de neutropenia e plaquetopenia em recém-nascidos pré-termo de mães portadoras de pré-eclâmpsia em um hospital universitário terciário do sul do Brasil, além de comparar essa incidência àquela de recém-nascidos pré-termos por outras causas.
- Correlacionar o grau de pré-eclâmpsia com o desfecho perinatal na primeira semana de vida.
- Avaliar o desfecho perinatal na primeira semana de vida, com cálculo das taxas de mortalidade neonatal precoce e tardia;
- Avaliar a qualidade da assistência através da análise do tempo de permanência em UTI neonatal;
- Elaborar um protocolo de recomendações quanto a conduta em recém-nascidos pré-termo neutropênicos e plaquetopênicos, baseado em revisão bibliográfica e nos dados encontrados.

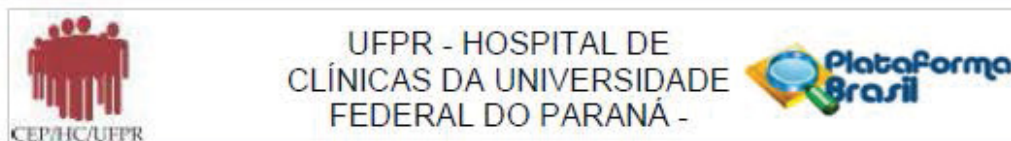
Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Não serão acrescentados riscos adicionais aos da punção venosa que já seria realizada como rotina do serviço (risco de equimoses/hematomas, acidentes de punção, perda do acesso, infecções locais e sistêmicas). Os exames utilizados na pesquisa são os mesmos da rotina do serviço para pré-termos, e, independentemente dos resultados obtidos, novos exames ou recoletas não serão solicitados pelos pesquisadores com o intuito de beneficiar o presente projeto.

Benefícios:

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
 Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-900
 UF: PR Município: CURITIBA
 Telefone: (41)3360-1041 Fax: (41)3360-1041 E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 2.323.687

A pesquisa, ainda que realizada em grupo vulnerável (crianças recém-nascidas pré-termo), justifica-se por ser exatamente esse o grupo a ser beneficiado com o resultado da análise de dados. Com a elaboração de protocolo específico para conduta nas neutro e plaquetopenias, os pacientes recém nascidos internados na UTI neonatal do Hospital de Clínicas terão o benefício de diagnóstico precoce e condutas padronizadas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa importante e que também para um grupo de vulneráveis (prematuros) não realizará procedimentos diferentes da rotina.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos adequados e corrigidos com a colocação dos contatos dos pesquisadores

Recomendações:

É obrigatório trazer ao CEP/HC uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que foi aprovado, para assinatura e rubrica. Após, fazer cópia fiel do TCLE aprovado e rubricado em duas vias: uma ficará com o pesquisador e outra com o participante da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pendência corrigida

Considerações Finais a critério do CEP:

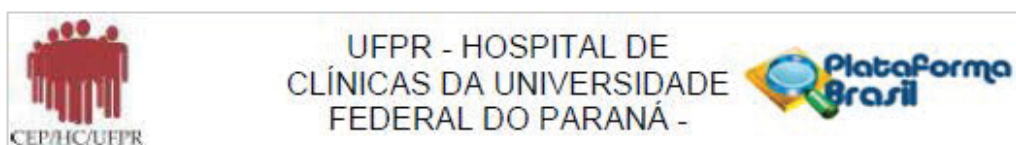
Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta -se pela aprovação do projeto, conforme proposto, para início da Pesquisa. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Os documentos da pesquisa devem ser mantidos arquivados.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
----------------	---------	----------	-------	----------

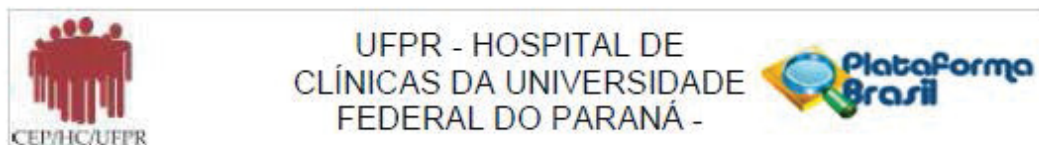
Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
 Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-900
 UF: PR Município: CURITIBA
 Telefone: (41)3360-1041 Fax: (41)3360-1041 E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 2.323.687

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_952623.pdf	27/09/2017 12:57:48		Aceito
Outros	CARTA_FORMAL_ASSINADA.pdf	27/09/2017 12:57:28	Mariana Drechmer Romanowski	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DE_CONSENTIMENTO_LIVRE_E_ESCLARECIDO_MODIFICADO.pdf	25/09/2017 09:40:34	Mariana Drechmer Romanowski	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DE_ASSENTIMENTO_LIVRE_E_ESCLARECIDO_MODIFICADO.pdf	25/09/2017 09:40:21	Mariana Drechmer Romanowski	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	07/08/2017 21:51:39	Mariana Drechmer Romanowski	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	NEUTROPENIA_E_PLAQUETOPENIA_NEONATAIS.pdf	17/07/2017 10:50:22	Mariana Drechmer Romanowski	Aceito
Outros	CARTA_DE_ENCAMINHAMENTO_DO_PESQUISADOR_AO_CEP.pdf	17/07/2017 10:43:36	Mariana Drechmer Romanowski	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO_DE_RESPONSABILIDADE_COM_A_PESQUISA.pdf	17/07/2017 10:42:17	Mariana Drechmer Romanowski	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO_DE_CONFIDENCIALIDADE.pdf	17/07/2017 10:41:51	Mariana Drechmer Romanowski	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO_DE_COMPROMISSO_USO_DADOS.pdf	17/07/2017 10:41:28	Mariana Drechmer Romanowski	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAO_DO_ORIENTADOR_DO_ALUNO.pdf	17/07/2017 10:40:57	Mariana Drechmer Romanowski	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAO_DE_USO_ESPECIFICO_DE_DADOS_COLETADOS.pdf	17/07/2017 10:40:30	Mariana Drechmer Romanowski	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAO_DE_TORNAR_PUBLICOS_OS_RESULTADOS.pdf	17/07/2017 10:40:14	Mariana Drechmer Romanowski	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAO_DE_COMPROMISSO_DO_PESQUISADOR.pdf	17/07/2017 10:39:16	Mariana Drechmer Romanowski	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CONCORDANCIA_DAS_UNIDADES_E_SERVICOS_ENVOLVIDOS_UTI.pdf	17/07/2017 10:38:37	Mariana Drechmer Romanowski	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CONCORDANCIA_DAS_UNIDADES_E_SERVICOS_ENVOLVIDOS_TOCOGINÉCO.pdf	17/07/2017 10:38:11	Mariana Drechmer Romanowski	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DE_CONSENTIMENTO_LIVRE_E_ESCLARECIDO.pdf	30/06/2017 10:19:00	Mariana Drechmer Romanowski	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DE_ASSENTIMENTO_LIVRE_E_ESCLARECIDO.pdf	30/06/2017 10:18:50	Mariana Drechmer Romanowski	Aceito

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
 Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-900
 UF: PR Município: CURITIBA
 Telefone: (41)3360-1041 Fax: (41)3360-1041 E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 2.323.687

Brochura Pesquisa	Neutropenia_e_plaquetopenia_neonatais_em_filhos_de_maes_portadoras_de_preeclampsia.pdf	30/06/2017 10:11:36	Mariana Drechmer Romanowski	Aceito
-------------------	--	------------------------	-----------------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 09 de Outubro de 2017

Assinado por:
maria cristina sartor
(Coordenador)

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
 Bairro: Alto da Glória CEP: 80.080-900
 UF: PR Município: CURITIBA
 Telefone: (41)3360-1041 Fax: (41)3360-1041 E-mail: oep@hc.ufpr.br