



THE EPICE PROJECT

(Effective Perinatal Intensive Care in Europe)

Eficácia dos Cuidados Intensivos Perinatais na Europa

CONTEXTO

Os bebês nascidos muito pré-termo (antes das 32 semanas de gestação) são apenas 1 a 2% de todos os nascimentos, mas estes recém-nascidos vulneráveis constituem metade dos óbitos durante o primeiro ano de vida.^{1,2} Comparado com os bebês de termo, os bebês muito pré-termo enfrentam riscos mais elevados de problemas de saúde e atrasos de desenvolvimento na infância.²⁻⁴ Na Europa, existem diferenças entre os países em termos de mortalidade e complicações de saúde neonatal severas em bebês muito pré-termo.⁵ As razões para esta variação podem estar relacionadas, em parte, com características individuais (grau de prematuridade ou presença de outros problemas como malformações ou crescimento intra-uterino inferior ao esperado) mas também com os cuidados prestados a estes bebês, incluindo a organização dos serviços de saúde⁶ e o uso de práticas baseadas na evidência nas maternidades e enfermarias neonatais.

ESTRUTURA DO PROJETO

No projeto EPICE (Effective Perinatal Intensive Care in Europe, Eficácia dos Cuidados Intensivos Perinatais na Europa), um grupo de investigação (consórcio) investigou o uso de intervenções **baseadas na evidência**^{*01} no cuidado de crianças muito pré-termo em 19 regiões de 11 estados membro da UE (Figura 1). Os dados foram recolhidos num período de 12 meses em cada região (exceto França com 6 meses) de Abril 2011 a Setembro 2012. No total, 10.329 nascimentos de 22 a 31 semanas completas de gestação (nados vivos, nados mortos) e 335 maternidades, assim como 242 unidades neonatais foram incluídas nas análises. A abordagem multidisciplinar reúne investigadores especialistas em obstetrícia, pediatria, epidemiologia, bioestatística e serviços de saúde.



Figura 1:
As 19 regiões do EPICE (amarelo) representam 11 estados membros da UE (azul): Bélgica, Dinamarca, Estónia, França, Alemanha, Itália, Holanda, Polónia, Portugal, Suécia, Reino Unido



Baseado na evidência refere-se a cuidados praticados que são baseados em resultados de pesquisas sistemáticas, em vez de se basearem apenas na opinião de especialistas ou na prática usual.

01 Baseado na evidência

QUESTÕES DE INVESTIGAÇÃO PRINCIPAIS

As seguintes questões de investigação (QI) foram abordadas no projeto EPICE através da realização de 4 estudos diferentes:

Q1 1:

Todos os bebês nascidos muito pré-termo na Europa estão a receber cuidados baseados na evidência e no estado da arte?

Q1 2:

O cuidado baseado na evidência
contribui para diferenças na
mortalidade e morbidade?

Q1 3:

MÉTODOS DE RECOLHA DE DADOS

O projeto EPICE incluiu 4 estudos diferentes relacionados. Nesses estudos, foi usado um vasto leque de instrumentos para recolher dados **quantitativos e qualitativos***⁰² após o consentimento informado dos pais. Esta abordagem ajuda a fornecer um conhecimento mais profundo acerca do uso de cuidados baseados na evidência ao nível do paciente, da unidade e regional.



A investigação quantitativa visa quantificar o problema gerando dados numéricos ou dados que podem ser transformados em estatísticas úteis para generalizar resultados de um grande número de participantes. A investigação qualitativa é utilizada para obter uma compreensão mais aprofundada sobre as razões subjacentes, opiniões, sentimentos, e motivações e é realizada com recurso a entrevistas pessoais, grupo focal (discussão de grupo) ou até mesmo observação direta.

02 Quantitativo e qualitativo

ESTUDO 01



Estudo prospetivo de coorte*⁰³ de base populacional de todos os nados mortos muito prematuros e nados vivos de 22+0 semanas até 31+6 semanas de gestação, para recolher dados sobre as práticas médicas, características clínicas e resultados de saúde até aos 2 anos de idade

- Registos médicos para recolher dados acerca das práticas médicas, características clínicas e resultados de saúde
- Questionários parentais



Estudos qualitativos nas unidades seleccionadas, sobre os facilitadores e barreiras para adotar inovações baseadas na evidência nos cuidados neonatais

- Entrevistas semi-estruturadas e grupos focais com médicos e enfermeiros de unidades neonatais

ESTUDO 03



Um tipo de estudo em que os participantes são recrutados antes de desenvolverem determinado resultado (aqui: consequências do nascimento pré-termo) e acompanhados ao longo do tempo.

03 Estudo prospetivo de coorte

ESTUDO 02

Pesquisa de maternidades e unidades neonatais sobre características estruturais, políticas, protocolos e práticas

- Questionários da maternidade
- Questionários às unidades neonatais



Estudos de caso em estruturas regionais, nacionais, europeias, internacionais e governamentais

- Análise documental

ESTUDO 04

INVESTIGAÇÃO DE PRÁTICAS BASEADAS NA EVIDÊNCIA

Para obter uma compreensão mais ampla do uso de práticas baseadas na evidência no cuidado de bebês muito pré-termo, o consórcio do EPICE concordou com 17 práticas relacionadas com cuidados obstétricos e neonatais a serem incluídas no projeto. Estas intervenções (ver caixas) foram selecionadas baseando-se nos seguintes critérios:



Importância clínica:

A intervenção teve um impacto significativo na saúde e/ou é comumente usada



Qualidade da evidência:

Existe um elevado nível de evidência para o uso ou não-uso da intervenção



Indicadores comparáveis:

A intervenção pode ser avaliada da mesma forma em todas as unidades participantes



Variabilidade no uso da intervenção:

Existe variabilidade inter-regional e inter-unidade, o que sugere que fatores não-clínicos, como a organização do cuidado ou características do prestador, têm um impacto

Antes do nascimento (pré-natal)



- Administração de antibióticos (para reduzir o trabalho de parto prematuro)
- Administração de tocolíse (para suprimir o trabalho de parto prematuro)
- Administração de corticosteroides antes do nascimento (para melhorar a maturação dos pulmões do bebê)**
- Administração de sulfato de magnésio para neuroprotecção (ex. para reduzir o risco de paralisia cerebral/lesão cerebral no bebê)

Em torno do nascimento (perinatal)



- Parto em maternidades com serviços apropriados de cuidados intensivos neonatais no local**
- Tipo de parto mais apropriado para bebês muito pré-termo
- Momento do aperto do cordão umbilical (aperto tardio aumenta o volume de sangue no bebê e reduz o risco de hemorragia cerebral)**
- Prevenção de baixa temperatura corporal (hipotermia)**
- Terapia de substituição de **Surfactante***⁰⁴ (para prevenir insuficiência respiratória)

Após o nascimento (pós-natal)



- Gestão de persistência do canal arterial (o vaso curto que conecta a artéria pulmonar à aorta no feto não fecha após o nascimento prematuro)
- Não utilização de corticosteroides depois do nascimento (eles foram amplamente utilizados para tratar e prevenir a displasia broncopulmonar (DBP) em bebês pré-termo até os estudos mostrarem um aumento no risco de paralisia cerebral e comprometimento neurodesenvolvimental)**
- Estratégias para prevenir displasia broncopulmonar (DBP)
- Rastreamento e tratamento da retinopatia da prematuridade (ROP) (excesso de oxigénio pode causar vasos sanguíneos anormais que crescem na retina e podem conduzir à cegueira)**
- Administração de **probióticos***⁰⁵ (para reduzir o risco de enterocolite necrosante (ECN); ECN é uma doença gastrointestinal rara mas severa com elevada taxa de mortalidade)
- Amamentação e uso de leite materno
- Cuidado pele-a-pele (contacto direto da pele entre mãe e bebê, pode incluir o pai, outro membro da família)

** baseado num nível elevado de evidência



Uma substância produzida naturalmente que é importante para os pulmões funcionarem. O feto desenvolve surfactante desde a 24ª semana de gestação, e acumula-se até ao nível máximo na 37ª semana de gestação.

04 Surfactante



Bactérias vivas e leveduras que são boas para o trato digestivo e, portanto, também para o sistema imunológico.

05 Probióticos



Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas (Continuous Positive Airway pressure): um método de suporte respiratório que fornece um fluxo constante de ar nos pulmões do bebé para manter os sacos de ar abertos após cada respiração.

06 CPAP



Um método para determinar rapidamente a saúde do bebé através da avaliação direta do recém-nascido depois do parto em cinco critérios simples: Aparência, Pulso, Gesticulação, Atividade e Respiração.

07 Índice de Apgar

RESULTADOS

Q1 1:

Todos os bebés nascidos muito pré-termo estão a receber cuidados otimizados baseados na evidência?

- O primeiro estudo identificou 4 práticas baseadas na evidência amplamente aceites que melhoram a sobrevivência de bebés muito pré-termo: o parto numa maternidade especializada com cuidados intensivos neonatais no local, administração pré-natal de esteroides para promover a maturação pulmonar do feto, prevenção de hipotermia depois do nascimento e gestão respiratória otimizada (uso de surfactante ou **CPAP***⁰⁶ precoce no nascimento).
- Nas regiões do estudo, apenas 58.3% dos bebés receberam todas estas práticas baseadas na evidência seleccionadas, para as quais eram elegíveis.
- Os bebés com menor idade gestacional, restrição de crescimento, baixos **índices de Apgar***⁰⁷ foram menos propensos a receber estes elementos de cuidados baseados na evidência.

Outros exemplos:

O projeto também investigou outras intervenções baseadas na evidência e descobriu que o uso sub-otimizado de muitas práticas é generalizado:



Uso de corticosteroides pós-natal em bebés pré-termo

Corticosteroides pós-natais aumentam o risco de paralisia cerebral e comprometimento neurodesenvolvimental em crianças nascidas muito pré-termo e, portanto, as melhores linhas orientadoras pedem o uso restrito desse tratamento. O projeto EPICE mostrou que corticosteroides pós-natais continuam a ser frequentemente utilizados na Europa, mas com uma ampla variação regional que não é explicada pelas características dos recém-nascidos. A existência de uma política da unidade para restringir a administração de corticosteroides contribui para diminuir o seu uso, e esta descoberta sublinha a importância de linhas orientadoras para promover o uso de práticas baseadas na evidência.



Aleitamento materno

O aleitamento materno está associado com baixa morbilidade neonatal em bebés muito pré-termo e é benéfico para a saúde materna. O grupo EPICE analisou a associação entre fatores clínicos maternos, obstétricos e infantis (ex. tipo de parto), educação materna, políticas de unidade de cuidados neonatais e maternas e aleitamento materno na altura da alta da UCIN. No geral, 58% dos bebés receberam algum leite materno no momento da alta, mas existem muitas variações entre regiões (intervalo 36-80%). Unidades com acreditação “Hospital Amigo do Bebê” e protocolos para a utilização de leite materno e dador apresentaram taxas mais altas de exclusividade de aleitamento materno no momento da alta. Foi encontrada uma associação positiva entre a educação materna e a possibilidade de receber leite materno no momento da alta. À luz dos benefícios comprovados do leite materno, estratégias para apoiar o aleitamento materno devem ser direcionadas também para as mães com menor escolaridade.



Administração de sulfato de magnésio

O sulfato de magnésio tem sido utilizado no cuidado obstétrico para prevenir eclampsia, mas também atua como um agente neuroprotetor do bebé. Diretrizes recentes de melhores práticas promovem o uso de sulfato de magnésio para neuroprotecção quando o nascimento de um bebé muito pré-termo é antecipado. O consórcio EPICE explorou políticas de unidade no uso de sulfato de magnésio e o atual uso em unidades obstétricas na Europa. Este estudo descobriu que o uso de sulfato de magnésio para neuroprotecção continua a ser raro na Europa. A razão para isto pode dever-se ao facto de os obstetras europeus não estarem convencidos do efeito neuroprotetor do sulfato de magnésio, pela evidência disponível. Portanto, mais evidências de investigação são necessárias para alimentar as diretrizes nacionais para o uso de sulfato de magnésio para neuroprotecção.

QI 2:

Os cuidados baseados na evidência contribuem para diferenças na mortalidade e morbidade?

Os dados do projeto EPICE mostram grandes disparidades nas taxas de natalidade prematura, taxas de mortalidade (ex. nados mortos, sobrevivência até à alta), morbidade a curto-prazo (frequência de doenças ou complicações) e desenvolvimento a longo prazo em bebês muito pré-termo nas regiões estudadas. Contudo, estas disparidades só poderiam ser levemente explicadas por características da gravidez, maternas ou infantis.

Bebês que receberam todas as 4 práticas baseadas na evidência tiveram 28% menos probabilidade de morrer.

Se todos os bebês recebessem todas as 4 práticas baseadas na evidência, 11.3% das mortes e/ou morbidade severa seriam evitadas.

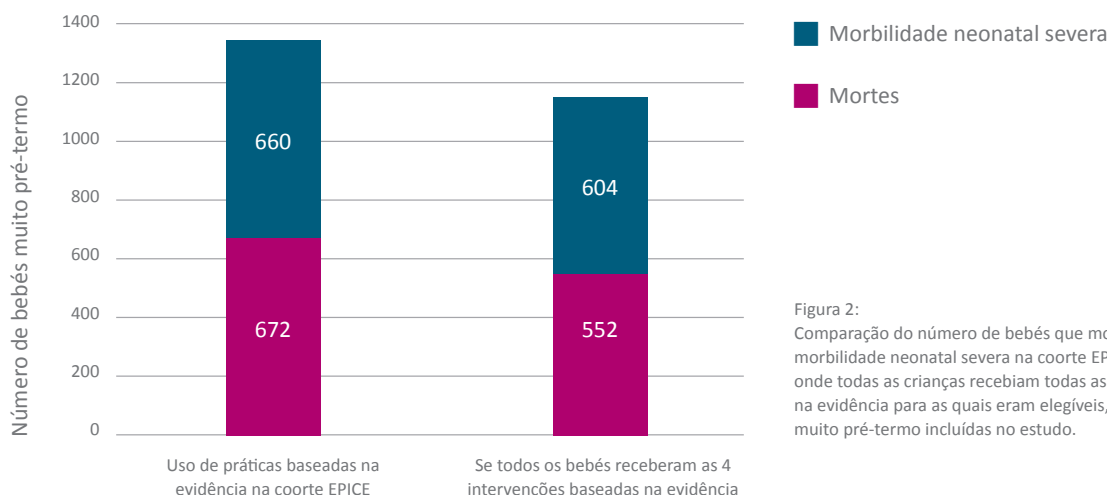


Figura 2:
Comparação do número de bebês que morreram ou que tiveram uma morbidade neonatal severa na coorte EPICE com a situação ideal onde todas as crianças recebiam todas as 4 intervenções baseadas na evidência para as quais eram elegíveis, baseado em 7336 crianças muito pré-termo incluídas no estudo.

Isto significa que embora as características do paciente, como a idade da mãe ao nascimento, idade gestacional, ocorrência de nascimentos múltiplos, ou prevalência de pré-eclampsia (também conhecida como “toxemia da gravidez”) variem de acordo com as regiões, isto pode não explicar completamente as diferenças na mortalidade e morbidade encontradas nas regiões.

- A descoberta sugere uma desigualdade na qualidade dos cuidados e tratamento fornecido a bebês muito pré-termo na Europa.
- Os resultados revelam que a mortalidade e morbidade foram inferiores em bebês que receberam práticas baseadas na evidência. Foram encontradas diferenças no uso de práticas de cuidados baseadas na evidência entre regiões e unidades, ex. para a prevenção da hipotermia ou a não utilização de corticosteroides após o nascimento.
- Estas descobertas mostram que ainda existe espaço para melhorar e que as mudanças na organização e qualidade do cuidado prestado são necessárias.

QI 3:

Quais são as barreiras e facilitadores para adotar cuidados baseados na evidência?

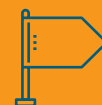
Quando 44 médicos e enfermeiros de 6 regiões do EPICE informaram sobre a última mudança nas políticas e práticas introduzidas na sua unidade, reportaram as seguintes barreiras e facilitadores:

Barreiras e dificuldades



- Manter acordo dentro da equipa
- Tempo, recursos e carga de trabalho
- Dificuldades de comunicação e disseminação dentro da equipa
- Atitudes das pessoas e resistência à mudança
- Pobre qualidade da evidência ou das diretrizes

Facilitadores



- Qualidade das diretrizes
- Benefício percebido para os pacientes
- Benefício percebido para o trabalho de equipa
- Decisão “de baixo para cima” da equipa para mudar
- Presença de um membro chave da equipa a promover e/ou facilitar o processo

O QUE SIGNIFICAM OS RESULTADOS?



O projeto EPICE mostrou que práticas de cuidado baseadas na evidência não são sempre utilizadas no cuidado de bebês muito pré-termo na Europa. O EPICE demonstrou que as práticas que mostravam ser eficazes nos estudos, foram eficazes em ambientes da vida real, uma vez que a mortalidade e a morbidade nos bebês que receberam cuidados baseados na evidência foram menores.

O estudo também encontrou uma ampla variabilidade no uso de algumas intervenções nas unidades obstétricas e neonatais, sublinhando a ausência de consenso sobre a melhor prática. Isto mostra a necessidade de melhorar as diretrizes para os médicos, o que, por sua vez, requer melhores evidências para as intervenções necessárias para cuidar de bebês prematuros. A relação encontrada neste estudo entre a presença de diretrizes específicas da unidade e a percentagem de aceitação dessa prática confirma a utilidade dessas diretrizes. Assim, é importante traduzir resultados de investigação em diretrizes que não sejam ambíguas, claramente redigidas e fáceis de interpretar. Estas devem apontar os benefícios para os pacientes e os profissionais de saúde.

Ensaio clínico controlado são necessários quando existe incerteza sobre o valor real e benefícios das intervenções.

A mensagem geral do EPICE é que o melhor uso de cuidados baseados na evidência pode resultar em ganhos significativos de saúde para bebês muito prematuros.

PRÓXIMOS PASSOS

O EPICE explorou como os cuidados baseados na evidência afetaram os bebês muito pré-termo ao nascimento e durante a hospitalização neonatal. A forma como essas práticas afetam o desenvolvimento a longo prazo e a saúde de crianças nascidas muito pré-termo estão a ser atualmente investigadas nos estudos em curso nos projetos SHIPS e RECAP.

PERSPETIVA

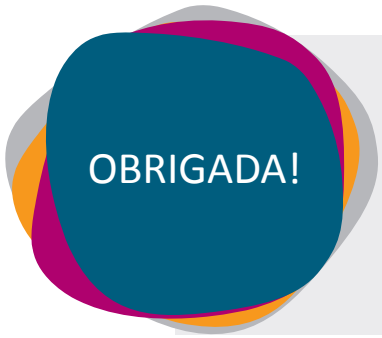
A Fundação Europeia para o Cuidado dos Recém-Nascidos (EFCNI), em colaboração com vários especialistas e representantes de pais, desenvolve os Normas Europeias de Cuidados para a Saúde do Recém-Nascido para tópicos chave em saúde neonatal para estabelecer um quadro de referência para o desenvolvimento de diretrizes ao nível do país, região e unidade.

No âmbito do projeto de Normas Europeias de Cuidados para a Saúde do Recém-Nascido, cobrem-se todo o leque de questões associadas ao nascimento prematuro e à morbidade neonatal.

O projeto multidisciplinar reúne mais de 220 profissionais de saúde de diferentes profissões, representantes dos pais e especialistas da indústria selecionados, de mais de 35 países. Representantes de organizações nacionais de pais desempenham um papel importante em todas as fases do projeto - desde o desenvolvimento até a implementação das normas.

Todas as partes interessadas podem ajudar a promover este quadro de referência no seu país. Para mais informações sobre o projeto, consulte <https://newborn-health-standards.org/> ou <http://www.efcni.org/>.





OBRIGADA!

Agradecimentos especiais à Dra Jennifer Zeitlin (INSERM), Dra Marina Cuttini (Bambino Gesù Children's Hospital, Rome) e Professora Rolf F Maier (University of Marburg) pelo apoio e conselho, bem como à Dra. Ana Raquel Carvalho (Faculdade de Medicina da Universidade do Porto) and Raquel Costa (Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto) por traduzir este documento de Inglês para Português.

OBSERVE:

- Avaliações adicionais de dados do EPICE continuam em curso e mais detalhes e resultados são esperados.
- Para mais detalhes e informação do projeto EPICE e SHIPS, por favor visite: <http://www.epiceproject.eu/en/>
- Para mais detalhes e informação do projeto pré-termo RECAP, por favor visite: <https://recap-preterm.eu/>



Este projeto recebeu financiamento do 7º Programa-Quadro da União Europeia com a referência n° 259882

PUBLICAÇÕES DO PROJETO EPICE

Principais publicações

Zeitlin J, Manktelow BN, Piedvache A, Cuttini M, Boyle E, van Heijst A, Gadzinowski J, Van Reempts P, Huusom L, Weber T, Schmidt S, Barros H, Dillalo D, Toome L, Norman M, Blondel B, Bonet M, Draper ES, Maier RF; EPICE Research Group. Use of evidence based practices to improve survival without severe morbidity for very preterm infants: results from the EPICE population based cohort. *BMJ*. 2016;354:i2976.

Draper ES, Manktelow BN, Cuttini M, Maier RF, Fenton AC, Van Reempts P, Bonamy AK, Mazela J, Børch K, Koopman-Esseboom C, Varendi H, Barros H, Zeitlin JJ; EPICE Cohort. Variability in Very Preterm Stillbirth and In-Hospital Mortality Across Europe. *Pediatrics*. 2017 Apr;139(4).

Edstedt Bonamy AK, Zeitlin J, Piedvache A, Maier RF, van Heijst A, Varendi H, Manktelow BN, Fenton A, Mazela J, Cuttini M, Norman M, Petrou S, Reempts PV, Barros H, Draper ES; Epice Research Group. Wide variation in severe neonatal morbidity among very preterm infants in European regions. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018. [Epub ahead of print]

Outras publicações

Rodrigues C, Teixeira R, Fonseca MJ, Zeitlin J, Barros H; Portuguese EPICE (Effective Perinatal Intensive Care in Europe) Network. Prevalence and duration of breast milk feeding in very preterm infants: A 3-year follow-up study and a systematic literature review. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2018. [Epub ahead of print]

Wilson E, Zeitlin J, Piedvache A, Misselwitz B, Christensson K, Maier RF, Norman M, Edstedt Bonamy AK; EPICE Research Group. Cohort study from 11 European countries highlighted differences in the use and efficacy of hypothermia prevention strategies after very preterm birth. *Acta Paediatr*. 2018. [Epub ahead of print]

Rodrigues C, Severo M, Zeitlin J, Barros H. The Type of Feeding at Discharge of Very Preterm Infants: Neonatal Intensive Care Units Policies and Practices Make a Difference. *Breastfeed Med*. 2017. [Epub ahead of print]

Wilson E, Edstedt Bonamy AK, Bonet M, Toome L, Rodrigues C, Howell EA, Cuttini M, Zeitlin J; EPICE Research Group. Room for improvement in breast milk feeding after very preterm birth in Europe: Results from the EPICE cohort. *Matern Child Nutr*. 2018;14(1).

Norman M, Piedvache A, Børch K, Huusom LD, Bonamy AE, Howell EA, Jarreau PH, Maier RF, Pryds O, Toome L, Varendi H, Weber T, Wilson E, Van Heijst A, Cuttini M, Mazela J, Barros H, Van Reempts P, Draper ES, Zeitlin J; Effective Perinatal Intensive Care in Europe (EPICE) Research Group. Association of Short Antenatal Corticosteroid Administration-to-Birth Intervals With Survival and Morbidity Among Very Preterm Infants: Results From the EPICE Cohort. *JAMA Pediatr.* 2017;171(7):678-686.

Zeitlin J, Bonamy AE, Piedvache A, Cuttini M, Barros H, Van Reempts P, Mazela J, Jarreau PH, Gortner L, Draper ES, Maier RF; EPICE Research Group. Variation in term birthweight across European countries affects the prevalence of small for gestational age among very preterm infants. *Acta Paediatr.* 2017;106(9):1447-1455.

Bonet M, Cuttini M, Piedvache A, Boyle EM, Jarreau PH, Kollée L, Maier RF, Milligan D, Van Reempts P, Weber T, Barros H, Gadzinowki J, Draper ES, Zeitlin J; MOSAIC and EPICE research groups. Changes in management policies for extremely preterm births and neonatal outcomes from 2003 to 2012: two population-based studies in ten European regions. *BJOG.* 2017 Sep;124(10):1595-1604.

Smith LK, Blondel B, Van Reempts P, Draper ES, Manktelow BN, Barros H, Cuttini M, Zeitlin J; EPICE Research Group. Variability in the management and outcomes of extremely preterm births across five European countries: a population-based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017 Sep;102(5):F400-F408.

Wolf HT, Huusom L, Weber T, Piedvache A, Schmidt S, Norman M, Zeitlin J; EPICE Research Group. Use of magnesium sulfate before 32 weeks of gestation: a European population-based cohort study. *BMJ Open.* 2017;7(1):e013952.

Edstedt Bonamy AK, Gudmundsdottir A, Maier RF, Toome L, Zeitlin J, Bonet M, Fenton A, Hasselager AB, van Heijst A, Gortner L, Milligan D, Van Reempts P, Boyle EM, Norman M; and collaborators from the EPICE Research Group. Patent Ductus Arteriosus Treatment in Very Preterm Infants: A European Population-Based Cohort Study (EPICE) on Variation and Outcomes. *Neonatology.* 2017;111(4):367-375.

Nuytten A, Behal H, Duhamel A, Jarreau PH, Mazela J, Milligan D, Gortner L, Piedvache A, Zeitlin J, Truffert P; EPICE (Effective Perinatal Intensive Care in Europe) Research Group. Evidence-Based Neonatal Unit Practices and Determinants of Postnatal Corticosteroid-Use in Preterm Births below 30 Weeks GA in Europe. A Population-Based Cohort Study. *PLoS One.* 2017;12(1):e0170234.

Herich LC, Cuttini M, Croci I, Franco F, Di Lallo D, Baronciani D, Fares K, Gargano G, Raponi M, Zeitlin J; Italian Effective Perinatal Intensive Care in Europe (EPICE) Network. Maternal Education Is Associated with Disparities in Breastfeeding at Time of Discharge but Not at Initiation of Enteral Feeding in the Neonatal Intensive Care Unit. *J Pediatr.* 2017;182:59-65.e7.

Wilson E, Maier RF, Norman M, Misselwitz B, Howell EA, Zeitlin J, Bonamy AK; Effective Perinatal Intensive Care in Europe (EPICE) Research Group. Admission Hypothermia in Very Preterm Infants and Neonatal Mortality and Morbidity. *J Pediatr.* 2016;175:61-67.e4.

REFERÊNCIAS

1. WHO | Preterm birth. WHO. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>. Accessed January 31, 2018.
2. Althabe F, Howson CP, Kinney M, Lawn J, World Health Organization. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth.; 2012. <http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204%5Fborntoosoon-report.pdf>. Accessed January 31, 2018.
3. MacDorman MF, Matthews TJ, Mohangoo AD, Zeitlin J. International comparisons of infant mortality and related factors: United States and Europe, 2010. *Natl Vital Stat Rep Cent Dis Control Prev Natl Cent Health Stat Natl Vital Stat Syst.* 2014;63(5):1-6.
4. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet Lond Engl.* 2008;371(9608):261-269. doi:10.1016/S0140-6736(08)60136-1
5. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *The Lancet.* 2012;379(9832):2162-2172.
6. Papanicolas I, European Observatory on Health Systems and Policies, eds. Health System Performance Comparison: An Agenda for Policy, Information and Research. Maidenhead, Berkshire, England: Open University Press; 2013.