



## ARTIGO DE REVISÃO

# Analysis of neonatal mortality risk factors in Brazil: a systematic review and meta-analysis of observational studies<sup>☆,☆☆</sup>



Felipe Camilo Santiago Veloso <sup>a</sup>, Liliansa de Meira Lins Kassar <sup>b</sup>,  
Michelle Jacintha Cavalcante Oliveira <sup>b,c</sup>, Telmo Henrique Barbosa de Lima <sup>a,c</sup>,  
Nassib Bezerra Bueno <sup>d</sup>, Ricardo Queiroz Gurgel <sup>e</sup> e Samir Buainain Kassar <sup>c,\*</sup>

<sup>a</sup> Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL), Curso de Medicina, Maceió, AL, Brasil

<sup>b</sup> Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Faculdade de Medicina, Maceió, AL, Brasil

<sup>c</sup> Centro Universitário Tiradentes, Curso de Medicina, Maceió, AL, Brasil

<sup>d</sup> Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Faculdade de Nutrição, Maceió, AL, Brasil

<sup>e</sup> Universidade Federal de Sergipe (UFS), Faculdade de Medicina, Aracaju, SE, Brasil

Recebido em 19 de outubro de 2018; aceito em 18 de dezembro de 2018

### KEYWORDS

Neonatal mortality;  
Risk factors;  
Brazil;  
Review systematic;  
Meta-analysis

### Abstract

**Objective:** To identify, using a systematic review and meta-analysis of observational studies, which risk factors are significantly associated with neonatal mortality in Brazil, and to build a comprehensive national analysis on neonatal mortality.

**Sources:** This review included observational studies on neonatal mortality, performed between 2000 and 2018 in Brazilian cities. The MEDLINE, Elsevier, Cochrane, LILACS, SciELO, and Open-Grey databases were used. For the qualitative analysis, the Newcastle-Ottawa Scale was used. For the quantitative analysis, the natural logarithms of the risk measures and their confidence intervals were used, as well as the DerSimonian and Laird method as a random effects model, and the Mantel-Haenszel model for heterogeneity estimation. A confidence level of 95% was considered.

**Summary of findings:** The qualitative analysis resulted in six studies of low and four studies of intermediate-low bias risk. The following exposure factors were significant: absence of partner, maternal age  $\geq 35$  years, male gender, multiple gestation, inadequate and absent prenatal care, presence of complications during pregnancy, congenital malformation in the assessed pregnancy, Apgar  $< 7$  at the fifth minute, low and very low birth weight, gestational age  $\leq 37$  weeks, and caesarean delivery.

DOI se refere ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2018.12.014>

<sup>☆</sup> Como citar este artigo: Veloso FC, Kassar LM, Oliveira MJ, Lima TH, Bueno NB, Gurgel RQ, et al. Analysis of neonatal mortality risk factors in Brazil: a systematic review and meta-analysis of observational studies. J Pediatr (Rio J). 2019;95:519–30

<sup>☆☆</sup> Estudo vinculado a Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas, Maceió, AL, Brasil.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [samirbkr@uol.com.br](mailto:samirbkr@uol.com.br) (S.B. Kassar).

**PALAVRAS-CHAVE**

Mortalidade neonatal;  
Fatores de risco;  
Brasil;  
Revisão sistemática;  
Metanálise

**Conclusion:** The most significant risk factors presented in this study are modifiable, allowing aiming at a real reduction in neonatal deaths, which remain high in the country.

© 2019 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Análise dos fatores de risco na mortalidade neonatal no Brasil: uma revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais

### Resumo

**Objetivo:** Identificar, através de uma revisão sistemática e da metanálise de estudos observacionais, quais fatores de risco associam-se significativamente com a mortalidade neonatal no Brasil e construir uma análise nacional abrangente sobre a mortalidade neonatal.

**Fontes:** Foram avaliados os estudos observacionais sobre mortalidade neonatal realizados entre 2000 e 2018 em cidades brasileiras. Usaram-se as bases MEDLINE, Elsevier, Cochrane, LILACS, SciELO e OpenGrey. Para a análise qualitativa, foi usada a Escala Newcastle-Ottawa. Para a análise quantitativa, foram utilizados os logaritmos naturais das medidas de risco e de seus intervalos de confiança, o método de DerSimonian e Laird como modelo de efeitos aleatórios e o modelo de Mantel-Haenszel para estimativa da heterogeneidade. Considerou-se nível de confiança de 95%.

**Resumo dos achados:** A análise qualitativa resultou em seis estudos de baixo e quatro estudos de intermediário-baixo risco de viés. Foram significativos os seguintes fatores de exposição: ausência de companheiro, idade materna  $\geq 35$  anos, sexo masculino, gestação múltipla, pré-natal inadequado e ausente, presença de intercorrências durante a gestação, de malformação congênita na gestação em estudo, Apgar  $< 7$  no quinto minuto, baixo e muito baixo peso ao nascer, idade gestacional  $\leq 37$  semanas e parto cesariano.

**Conclusão:** Os fatores de risco mais significativos apresentados neste estudo são modificáveis, o que possibilita almejar uma redução real das mortes neonatais, que ainda permanecem elevadas no país.

© 2019 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introdução

A morte neonatal é definida como o óbito de um recém-nascido antes de completar 28 dias.<sup>1,2</sup> No Brasil, a mortalidade neonatal, em 2016, foi de oito mortes neonatais para cada 1.000 nascidos vivos – uma redução significativa quando comparado a 1990, quando esse valor era de 26 mortes neonatais para cada 1.000 nascidos vivos.<sup>3,4</sup> Em 2011, o país alcançou a meta 4 dos Objetivos de Desenvolvimento do Milênio, um compromisso dos governos integrantes das Nações Unidas para a redução da mortalidade infantil.<sup>3</sup> A mortalidade neonatal brasileira, apesar dessa redução, ainda continua elevada e desigual regionalmente, a diferença entre o Norte/Nordeste e o Sul/Sudeste foi a mais discrepante.<sup>5</sup>

A redução dessa taxa é um objetivo a ser perseguido e uma realidade que pode ser alcançada, uma vez que o principal motivo desse valor são fatores evitáveis, como o baixo peso ao nascer, a prematuridade, a asfixia neonatal e os cuidados pré-natais de baixa qualidade.<sup>6-8</sup> Um fator complementar, porém, de igual importância, são as causas maternas, com uma contribuição expressiva na mortalidade neonatal nos países em desenvolvimento.<sup>5,8</sup> No entanto, ainda não se tem uma avaliação sistemática do conjunto desses fatores nos últimos tempos no Brasil.

A revisão sistemática com metanálise mostra-se, assim, uma possibilidade real para traçar o impacto dos fatores de risco na mortalidade neonatal em território brasileiro, auxiliando na decisão clínica e no entendimento epidemiológico dos profissionais, principalmente dos gestores da saúde pública do Brasil.<sup>9</sup> O estudo objetiva identificar, através de uma revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais, quais fatores de risco associam-se significativamente com a mortalidade neonatal no Brasil e construir uma análise nacional abrangente sobre o tema.

## Método

Um protocolo Prospero (<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>) foi publicado sob o número CRD42018108716.

A seleção dos estudos, a extração de dados e a análise do risco de viés foram feitas por dois autores, de forma independente. As divergências foram solucionadas a partir de um acordo entre as partes; caso não houvesse consenso, um terceiro autor findaria o impasse.

## Crerios de elegibilidade

Os critérios de inclusão foram compostos pelos seguintes itens: estudos observacionais sobre mortalidade neonatal;

estudos feitos entre 2000 e 2018; estudos feitos em cidades brasileiras; estudos que usaram medidas de risco ajustadas, juntamente com seus intervalos de confiança; estudos que empregaram um ou mais dos seguintes fatores de exposição: escolaridade materna e/ou situação conjugal da mãe e/ou idade materna (anos) e/ou sexo do recém-nascido e/ou tipo de parto e/ou natimorto prévio e/ou tipo de gestação e/ou adequação do pré-natal e/ou intercorrências maternas e/ou peso ao nascer (g) e/ou idade gestacional (semanas) e/ou malformação congênita e/ou Apgar no 5º minuto de vida.

## Base de dados

As bases de dados principais deste estudo foram a Medline, acessada via PubMed <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>> e Bireme <<http://bvscud.org/>>. A base de dados secundárias foi a Elsevier <<https://www.sciencedirect.com/>>. As bases de dados regionais foram a Lilacs <<http://bvscud.org/>> e a SciELO <<http://www.scielo.org/php/index.php>>. A base de dados de literatura cinzenta foi a Opengrey <<http://www.opengrey.eu/>>.

## Estratégia de busca

Foi definida a partir da estratégia Pecos (Pacientes | Exposição | Comparação | Desfecho | Tipo de estudo). Diante disso, construíram-se duas estratégias-base, uma no idioma inglês, com termos MeSH <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/>>, e outra no idioma português, com termos DeCS <<http://decs.bvs.br/>>.

1. (early neonatal mortality OR neonatal mortality OR perinatal mortality OR infant mortality) AND (risk factors OR socioeconomic factors OR low birth weight OR perinatal care) AND (Brazil OR Brasil) AND (case control studies OR cohort studies);
2. (mortalidade neonatal OR mortalidade perinatal OR mortalidade infantil) AND (fatores de risco OR fatores socioeconômicos OR baixo peso ao nascer) AND (caso-controle OR coorte);

## Seleção dos estudos

Constituiu-se de três etapas: fase de títulos; fase de resumos e fase de artigos completos, iniciou-se após as buscas em todas as bases de dados. Além dessa seleção, a inclusão dos artigos foi complementada pela procura de auxílio de especialistas na área no encontro de estudos relevantes para este estudo. A remoção de duplicatas deu-se com o auxílio do *software* Mendeley 1.17.11 (Elsevier, Nova Iorque-NY, EUA).

## Extração dos dados

Foi construída uma planilha com *software* Microsoft Excel versão 2016 (Microsoft, Redmond-WA, EUA) com os seguintes elementos: nome dos autores do estudo; cidade e estado do estudo; ano do estudo; tipo de estudo; número total de sujeitos do estudo; medidas de risco ajustadas e intervalos de confiança dos fatores de exposição incluídos.

## Fatores de exposição e desfecho

Os fatores de exposição analisados foram: “escolaridade materna”, “situação conjugal da mãe”, “idade materna (anos)”, “sexo do recém-nascido”, “natimorto prévio”, “tipo de gestação”, “adequação ao pré-natal”, “intercorrências durante a gestação”, “peso ao nascer”, “malformação congênita”, “Apgar no quinto minuto”, “idade gestacional (semanas)” e “tipo de parto”. O desfecho foi a mortalidade neonatal.

## Risco de viés em estudos individuais

O risco de viés foi baseado na Escala de Newcastle-Ottawa (NOS)<sup>10</sup> para avaliação da qualidade de estudos não randomizados em metanálise. A NOS avalia o viés em três aspectos: a seleção dos grupos do estudo; a comparabilidade dos grupos; e a apuração da exposição para estudos caso-controle ou desfecho de interesse para estudos coorte. Para o primeiro aspecto, dá-se o máximo de quatro estrelas; para o segundo, duas; e, por fim, para o terceiro, três.

## Análise de dados

Baseou-se no estudo quantitativo das variáveis. Usou-se, para essa investigação, o *software* Stata 12 (StataCorp, College Station-TX, EUA). Os dados analisados foram as medidas de risco ajustadas em cada fator de exposição analisado, além dos seus intervalos de confiança. Foram usados os logaritmos naturais das medidas de risco e de seus intervalos de confiança, o método de DerSimonian e Laird como modelo de efeitos aleatórios e o modelo de Mantel-Haenszel para estimativa da heterogeneidade. Considerou-se nível de confiança de 95%.

A heterogeneidade foi considerada importante quando o  $I^2$  foi maior do que 50%. Se necessário, a análise de sensibilidade foi feita com a remoção dos estudos um a um para investigar a origem da divergência. A avaliação do viés de publicação foi feita com um gráfico de dispersão em funil.

## Resultados

### Seleção dos estudos

A busca nas bases de dados identificou 10.274 artigos. Desse, 61 eram duplicatas, o que resultou em 10.203 artigos. Após a leitura de todos os títulos, restaram 98 artigos a serem analisados na fase de resumos. No fim dessa etapa, foram selecionados 17 artigos, dos quais dez foram incluídos no estudo<sup>3,6,11-18</sup> (fig. 1). As características gerais dos dez estudos incluídos na análise estão na [tabela 1](#) e as características pertinentes à análise quantitativa estão na [tabela 2](#).

### Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

Os dez estudos incluídos na presente análise foram avaliados de forma qualitativa por meio da Escala de Newcastle-Ottawa. Quatro estudos<sup>3,13,16,17</sup> obtiveram classificação alta, ou seja, são estudos de baixo risco de viés. Por outro lado, seis estudos<sup>6,11,12,14,15,18</sup> obtiveram

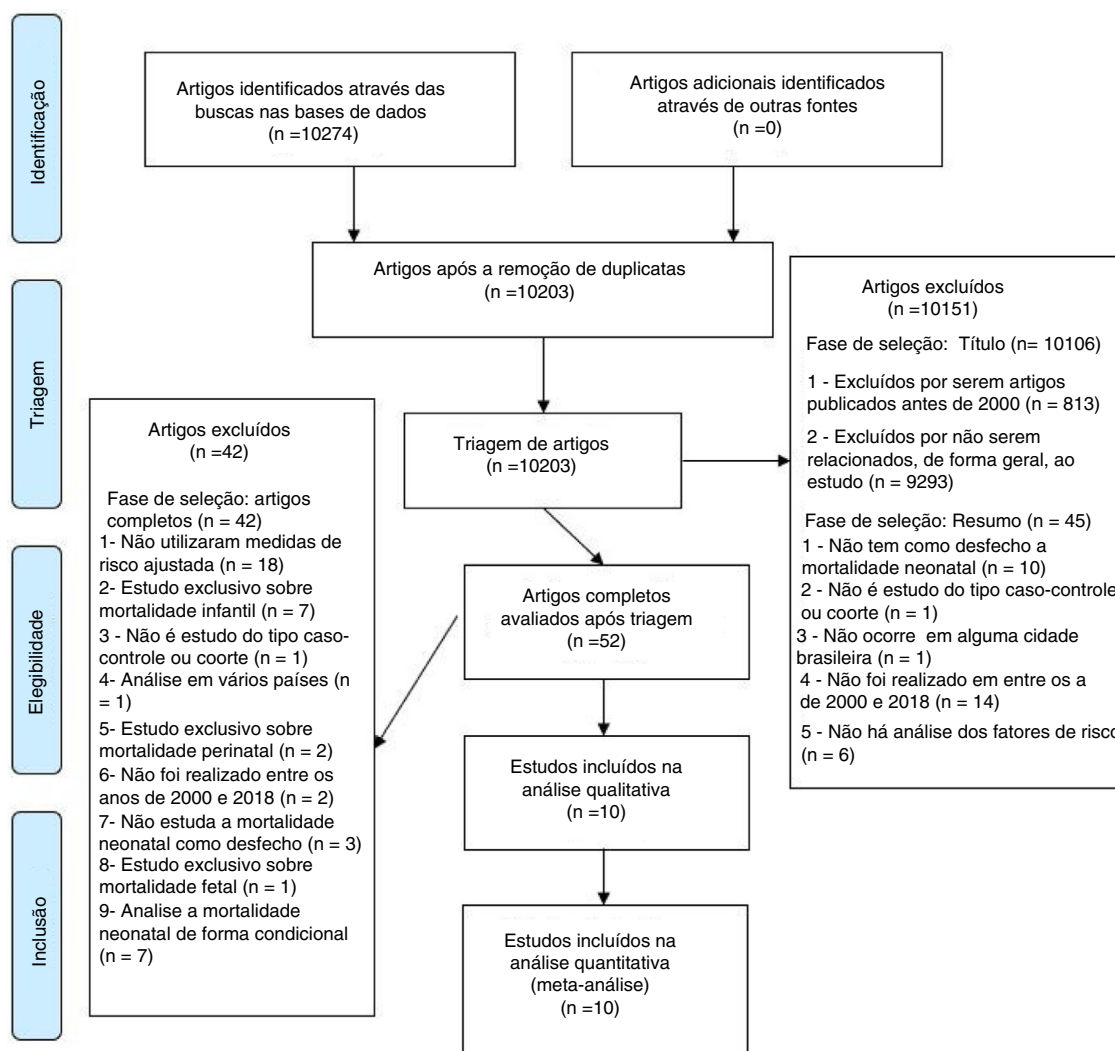


Figura 1 Fluxograma da seleção dos estudos.

classificação intermediária-alta, compuseram, assim, um risco intermediário-baixo (tabela 3).

### Análise dos dados dos estudos incluídos

A figura 2 ilustra a relação geral entre os fatores analisados e associação com a mortalidade neonatal, representada, na imagem, pelas razões de chance ajustadas finais (RCaf) e seus respectivos intervalos de confiança. Abaixo, segue o resultado de cada fator de exposição separadamente.

#### Escolaridade materna

Apenas foi possível analisar a escolaridade materna de duas formas: ensino fundamental completo (oito a 11 anos de ensino) e ensino fundamental incompleto (quatro a sete anos de ensino). O ensino fundamental completo não apresentou associação significativa com a mortalidade neonatal (RCaf = 1,853; IC95%: [0,417 – 8,241]; p = 0,418; I<sup>2</sup> = 87,4%; p = 0,005). O mesmo foi visto com o ensino fundamental incompleto (RCaf = 1,727; IC95%: [0,466 – 6,400]; p = 0,414; I<sup>2</sup> = 84,8%; p = 0,010).

#### Situação conjugal da mãe

A gestação de mães que não tinham companheiro apresentou chance significativamente maior de mortalidade neonatal (RCaf = 2,236; IC95%: [1,630 – 3,068]; p < 0,001; I<sup>2</sup> = 0,0%; p = 0,344).

#### Idade materna

A gestação de mães com idade igual ou superior a 35 anos apresentou chance significativamente maior de mortalidade neonatal (RCaf = 1,568; IC95%: [1,141–2,154]; p = 0,006; I<sup>2</sup> = 0,0%; p = 0,882).

#### Sexo do recém-nascido

Recém-nascidos do sexo masculino apresentaram chance significativamente maior de mortalidade neonatal (RCaf = 1,591; IC95%: [1,193–2,121]; p = 0,002; I<sup>2</sup> = 0,0%; p = 0,362).

#### Natimorto prévio

A gestação de mães que tiveram natimorto prévio não apresentou associação significativa com a mortalidade neonatal

Tabela 1 Características gerais dos estudos incluídos

	Estudos analisados	Ano	Cidade/Estado	Tipo de estudo	Número de sujeitos	Variáveis Analisadas
I	Lansky et al. <sup>3</sup>	2014	Várias cidades das cinco macrorregiões brasileiras	Coorte	24.329	Escolaridade materna   Situação conjugal da mãe   Idade materna   Sexo do recém-nascido   Natimorto prévio   Tipo de gestação   Adequação ao pré-natal   Intercorrências durante a gestação   Peso ao nascer   Malformação congênita   Apgar no quinto minuto
II	Lima et al. <sup>17</sup>	2012	Serra/ES	Coorte	32.275	Escolaridade materna   Idade materna   Tipo de gestação   Adequação ao pré-natal   Peso ao nascer   Tipo de parto
III	Zanini et al. <sup>13</sup>	2011	35 microrregiões/RS	Coorte	138.407	Natimorto prévio   Peso ao nascer   Malformação congênita   Apgar no quinto minuto   Idade gestacional   Tipo de parto
IV	Garcia et al. <sup>16</sup>	2019	Florianópolis/SC	Coorte	15.879	Adequação ao pré-natal   Peso ao nascer   Malformação congênita   Apgar no quinto minuto   Tipo de parto   Idade gestacional
V	Almeida & Barros <sup>12</sup>	2004	Campinas/SP	Caso-Controle	351	Peso ao nascer   Idade gestacional
VI	Nascimento et al. <sup>11</sup>	2012	Fortaleza/CE	Caso-Controle	396	Sexo do recém-nascido   Adequação ao pré-natal   Peso ao nascer   Idade gestacional
VII	Kassar et al. <sup>6</sup>	2013	Maceió/AL	Caso-Controle	408	Adequação ao pré-natal   Peso ao nascer
VIII	Schoeps et al. <sup>14</sup>	2007	São Paulo/SP	Caso-Controle	459	Situação conjugal da mãe   Adequação ao pré-natal   Intercorrências durante a gestação   Peso ao nascer   Idade gestacional
IX	Paulucci & Nascimento <sup>15</sup>	2007	Taubaté/SP	Caso-Controle	392	Peso ao nascer   Malformação congênita
X	Mendes et al. <sup>18</sup>	2006	Caxias do Sul/RS	Caso-Controle	354	Adequação ao pré-natal   Peso ao nascer   Tipo de parto   Idade gestacional

**Tabela 2** Características dos estudos incluídos na análise quantitativa

Variáveis analisadas	Fatores	Estudos analisados	OR ajustada	IC (95%)
Escolaridade materna	Ensino fundamental completo (8 a 11 anos)	(3)	4,24	[1,61 - 11,16]
		(17)	0,92	[0,59 - 1,41]
Situação conjugal da mãe	Ensino fundamental incompleto (4 a 7 anos)	(3)	3,60	[1,43 - 9,07]
		(17)	0,94	[0,60 - 1,47]
Idade materna	Mãe sem companheiro	(3)	2,49	[1,69 - 3,66]
		(14)	1,80	[1,00 - 3,00]
Sexo do recém-nascido	Idade materna maior ou igual a 35 anos	(3)	1,62	[0,95 - 2,78]
		(17)	1,54	[1,04 - 2,29]
Natimorto prévio	Sexo masculino	(3)	1,49	[1,08 - 2,05]
		(11)	2,09	[1,09 - 4,03]
Tipo de gestação	Presença de natimorto prévio	(3)	3,62	[2,05 - 6,41]
		(13)	1,29	[1,01 - 1,65]
Adequação ao pré-natal	Gestação múltipla	(3)	4,79	[2,37 - 9,68]
		(17)	2,26	[1,03 - 4,96]
Intercorrências durante a gestação	Pré-natal inadequado	(3)	2,84	[1,44 - 5,62]
		(11)	2,03	[1,03 - 3,99]
		(6)	2,49	[1,14 - 5,40]
		(14)	2,00	[2,00 - 3,50]
		(16)	3,04	[1,61 - 5,97]
		(18)	1,45	[0,44 - 4,77]
		(14)	16,10	[4,70 - 55,40]
		(17)	3,48	[1,86 - 6,49]
		(3)	6,07	[3,85 - 9,55]
		(14)	8,20	[5,00 - 13,50]
Peso ao nascer	Ausência de pré-natal	(3)	5,19	[2,44 - 11,04]
		(17)	2,36	[1,46 - 3,83]
		(13)	5,46	[4,07 - 7,31]
		(3)	32,27	[12,65 - 82,35]
		(17)	5,49	[2,52 - 11,96]
		(13)	41,15	[29,25 - 57,87]
		(12)	3,84	[1,18 - 12,50]
		(11)	14,75	[5,26 - 41,35]
		(6)	2,57	[1,16 - 5,72]
		(14)	17,30	[8,40 - 35,60]
Malformação congênita	Presença de malformação congênita	(15)	22,80	[7,52 - 69,12]
		(16)	9,46	[4,06 - 23,60]
		(18)	34,60	[3,84 - 311,50]
		(3)	16,55	[6,47 - 42,38]
		(13)	14,79	[11,18 - 19,59]
		(15)	12,91	[2,13 - 78,38]
		(16)	6,12	[2,14 - 15,67]
		(3)	15,79	[6,54 - 38,14]
		(13)	11,39	[8,51 - 15,25]
		(16)	19,08	[8,78 - 42,92]
Idade gestacional	Idade gestacional menor do que 37 semanas	(12)	5,37	[1,83 - 17,98]
		(11)	3,41	[1,09 - 4,03]
		(14)	8,80	[4,30 - 17,80]
		(13)	1,84	[1,42 - 2,39]
		(16)	6,09	[2,58 - 15,23]
		(18)	43,46	[10,26 - 83,97]
Tipo de parto	Parto cesariano	(17)	1,52	[1,17 - 1,97]
		(13)	0,80	[0,68 - 0,93]
		(18)	2,36	[0,70 - 7,61]

**Tabela 3** Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

Coorte					
Estudos analisados	Seleção	Comparabilidade	Desfecho	Total	Classificação
(3)	***	*	***	7*/9*	Alta Qualidade
(17)	***	*	***	7*/9*	Alta Qualidade
(13)	***	*	***	7*/9*	Alta Qualidade
(16)	***	*	***	7*/9*	Alta Qualidade
Caso-Controle					
Estudos analisados	Seleção	Comparabilidade	Exposição	Total	Classificação
(12)	***	*	**	6*/9*	Qualidade Intermediária - Alta
(11)	***	*	**	6*/9*	Qualidade Intermediária - Alta
(6)	***	*	**	6*/9*	Qualidade Intermediária - Alta
(14)	***	*	**	6*/9*	Qualidade Intermediária - Alta
(15)	***	*	***	7*/9*	Alta Qualidade
(18)	***	*	***	7*/9*	Alta Qualidade

(RCaf = 2,090; IC95%: [0,762–5,733];  $p = 0,152$ ;  $I^2 = 90,6\%$ ;  $p = 0,001$ ).

#### Tipo de gestação

A gestação múltipla apresentou chance significativamente maior de mortalidade neonatal (RCaf = 3,361; IC95%: [1,612–7,009];  $p = 0,001$ ;  $I^2 = 48,7\%$ ;  $p = 0,163$ ).

#### Adequação ao pré-natal

Apenas foi possível analisar a inadequação e a ausência de pré-natal. O pré-natal inadequado apresentou chance significativamente maior de mortalidade neonatal (RCaf = 2,182; IC95%: [1,761–2,703];  $p < 0,001$ ;  $I^2 = 0,0\%$ ;  $p = 0,771$ ). O mesmo foi visto com a ausência de pré-natal (RCaf = 6,799; IC95%: [1,534–30,147];  $p = 0,012$ ;  $I^2 = 78,8\%$ ;  $p = 0,030$ ).

#### Intercorrências durante a gestação

A presença de intercorrências durante a gestação apresentou chance significativamente maior de mortalidade neonatal (RCaf = 6,961; IC95%: [4,979–9,733];  $p < 0,001$ ;  $I^2 = 0,0\%$ ;  $p = 0,381$ ).

#### Peso ao nascer

Apenas foi possível analisar o peso ao nascer entre 1.500–2.499 gramas (RCaf = 4,044; IC95%: [2,260–7,238];  $p < 0,001$ ;  $I^2 = 77,0\%$ ;  $p = 0,013$ ), menor do que 1.500 gramas (RCaf = 19,752; IC95%: [5,556–70,223];  $p < 0,001$ ;  $I^2 = 90,7\%$ ;  $p < 0,001$ ) e menor do que 2.500 gramas (RCaf = 9,876; IC95%: [4,920–19,826];  $p < 0,001$ ;  $I^2 = 69,4\%$ ;  $p = 0,003$ ). Após análise de sensibilidade, o peso ao nascer entre 1.500–2.499 gramas (RCaf = 5,424; IC95%: [4,128–7,126];  $p < 0,001$ ;  $I^2 = 0,0\%$ ;  $p = 0,902$ ), menor do que 1.500 gramas (RCaf = 39,995; IC95%: [29,026–55,109];  $p < 0,001$ ;  $I^2 = 0,0\%$ ;  $p = 0,633$ ) e menor do que 2.500 gramas (RCaf = 15,519; IC95%: [9,997–24,092];  $p < 0,001$ ;  $I^2 = 0,0\%$ ;  $p = 0,684$ ) continuaram a apresentar uma chance significativamente maior de mortalidade neonatal após remoção de um estudo na primeira e segunda situação apresentada<sup>17</sup> e de outros dois na terceira.<sup>6,12</sup>

#### Malformação congênita

Recém-nascidos que tinham malformação congênita apresentam chance significativamente maior de mortalidade neonatal (RCaf = 14,025; IC95%: [10,849–18,132];  $p < 0,001$ ;  $I^2 = 0,0\%$ ;  $p = 0,402$ ).

#### Apgar no quinto minuto

A presença de Apgar menor do que sete no quinto minuto apresentou chance significativamente maior de mortalidade neonatal (RCaf = 12,397; IC95%: [9,545–16,102];  $p < 0,001$ ;  $I^2 = 0,0\%$ ;  $p = 0,417$ ).

#### Idade gestacional

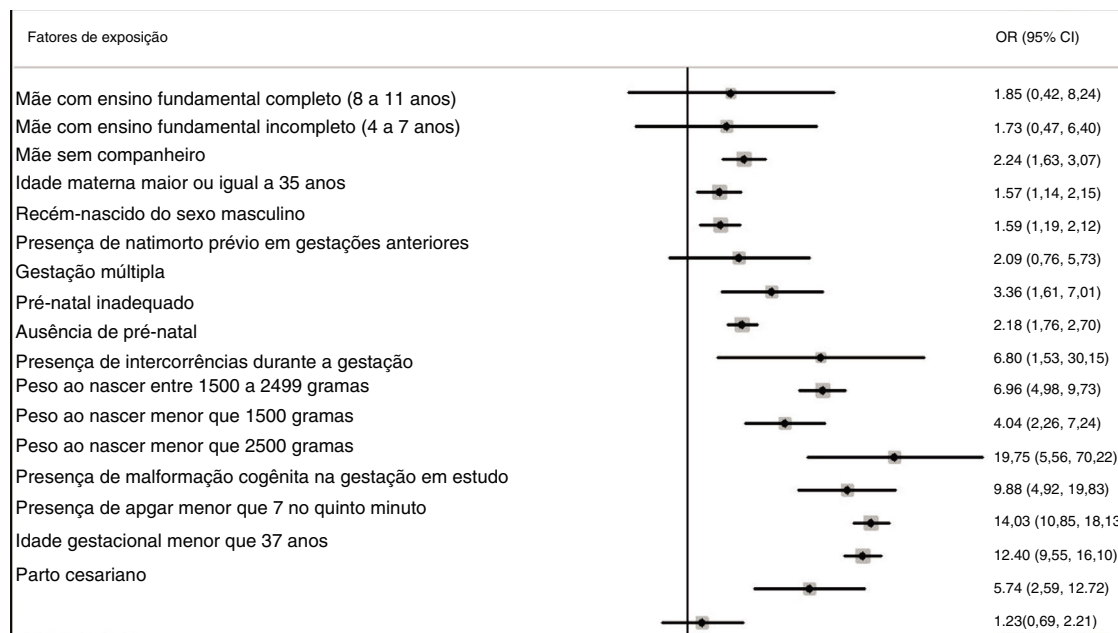
A idade gestacional menor do que 37 semanas apresentou chance significativamente maior de mortalidade neonatal (RCaf = 5,738; IC95%: [2,589–12,716];  $p < 0,001$ ;  $I^2 = 86,9\%$ ;  $p < 0,001$ ). Após análise de sensibilidade, continuou a apresentar uma chance significativamente maior de mortalidade neonatal depois da remoção de três estudos<sup>11,13,18</sup> (RCaf = 7,130; IC95%: [4,329–11,742];  $p < 0,001$ ;  $I^2 = 0,0\%$ ;  $p = 0,706$ ).

#### Tipo de parto

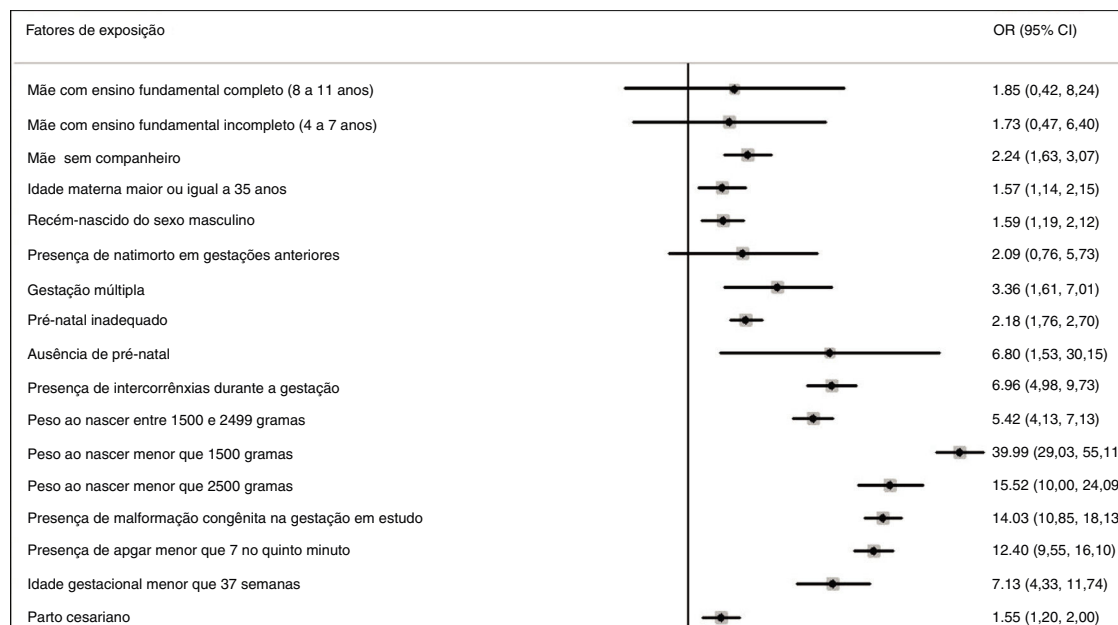
O parto cesariano não apresentou associação significativa com a mortalidade neonatal (RCaf = 1,233; IC95%: [0,688–2,210];  $p = 0,483$ ;  $I^2 = 89,7\%$ ;  $p < 0,001$ ). Ao explorar a heterogeneidade, passou a apresentar uma chance significativamente maior de mortalidade neonatal após remoção de um estudo<sup>17</sup> (RCaf = 1,551; IC95%: [1,202–2,000];  $p = 0,001$ ;  $I^2 = 0,0\%$ ;  $p = 0,480$ ).

Não foi possível fazer análise de sensibilidade nos fatores ensino fundamental completo, ensino fundamental incompleto, presença de natimorto prévio e ausência de pré-natal, pois foram análises compostas por apenas dois estudos. A [figura 3](#) ilustra a relação geral final após análise da sensibilidade.

Em relação ao viés de publicação, não foi possível avaliá-lo devido ao número de estudos incluídos em cada análise. A [tabela 4](#) demonstra uma tabela-resumo final dos resultados obtidos na análise quantitativa.



**Figura 2** Visão geral dos fatores associados à mortalidade neonatal. OR, *odds ratio*; CI, intervalo de confiança.



**Figura 3** Relação final dos fatores associados à mortalidade neonatal após a análise de heterogeneidade. OR, *odds ratio*; CI, intervalo de confiança.

## Discussão

O estudo mostrou que fatores ligados à mãe (ausência de companheiro, idade  $\geq 35$  anos, gestação múltipla, ausência ou inadequação do pré-natal, presença de intercorrências durante a gestação e parto cesariano) e ligados ao recém-nascido (sexo masculino, malformação congênita, asfixia perinatal, baixo peso ao nascer e prematuridade) são riscos à mortalidade neonatal no Brasil.

O principal fator a ser considerado nesse contexto é o baixo peso ao nascer e, mais precisamente, o muito baixo peso ao nascer. Em um estudo coorte prospectivo, no qual foi analisada a mortalidade neonatal em recém-nascidos prematuros de muito baixo peso na Região Nordeste do Brasil, observou-se que 76% morreram nas primeiras 24 horas de vida.<sup>19</sup> Tal fato se repete em outra coorte prospectiva feita no Brasil a partir da análise de nascimentos em 20 centros públicos universitários, que resultou numa taxa



Tabela 4 Tabela-resumo dos resultados obtidos na análise quantitativa

Fatores	Estudos incluídos na análise	Número total de sujeitos analisados	OR ajustada final	IC (95%) final	P	I <sup>2</sup>	P
Ensino fundamental completo (8 a 11 anos)	(3) (17)	56604	1,853	[0,417 - 8,241]	0,005	87,4%	0,418
Ensino fundamental incompleto (4 a 7 anos)	(3) (17)	56604	1,727	[0,466 - 6,400]	0,010	84,8%	0,414
Mãe sem companheiro <sup>b</sup>	(3) (14)	24788	2,236	[1,630 - 3,068]	0,344	0,0%	< 0,001
Idade materna maior ou igual a 35 anos <sup>b</sup>	(3) (17)	56604	1,568	[1,141 - 2,154]	0,882	0,0%	0,006
Sexo masculino <sup>b</sup>	(3) (11)	24725	1,591	[1,193 - 2,121]	0,362	0,0%	0,002
Presença de natimorto prévio	(3) (13)	162736	2,090	[0,762 - 5,733]	0,001	90,6%	0,152
Gestação múltipla <sup>b</sup>	(3) (17)	56604	3,361	[1,612 - 7,009]	0,163	48,7%	0,001
Pré-natal inadequado <sup>b</sup>	(3) (11) (6) (14) (16) (18)	41825	2,182	[1,761 - 2,703]	0,771	0,0%	< 0,001
Ausência de pré-natal <sup>b</sup>	(14) (17)	32734	6,799	[1,534 - 30,147]	0,030	78,8%	0,012
Presença de intercorrências durante a gestação <sup>b</sup>	(3) (14)	24788	6,961	[4,979 - 9,733]	0,381	0,0%	< 0,001
Peso ao nascer entre 1.500 a 2.499 gramas <sup>b</sup>	(3) (17) <sup>a</sup> (13)	195011	5,424	[4,128 - 7,126]	0,902	0,0%	< 0,001
Peso ao nascer menor do que 1.500 gramas <sup>b</sup>	(3) (17) <sup>a</sup> (13)	195011	39,995	[29,026 - 55,109]	0,603	0,0%	< 0,001
Peso ao nascer menor do que 2.500 gramas <sup>b</sup>	(12) <sup>a</sup> (3) (6) <sup>a</sup> (14) (15) (16) (18)	18239	15,519	[9,997 - 24,092]	0,684	0,0%	< 0,001
Presença de malformação congênita <sup>b</sup>	(3) (13) (15) (16)	179007	14,025	[10,849 - 18,132]	0,402	0,0%	< 0,001
Presença de Apgar menor que 7 no quinto minuto <sup>b</sup>	(3) (13) (16)	178615	12,397	[9,545 - 16,102]	0,417	0,0%	< 0,001
Idade gestacional menor que 37 semanas <sup>b</sup>	(12) (11) <sup>a</sup> (14) (13) <sup>a</sup> (16) (18) <sup>a</sup>	155846	7,130	[4,329 - 11,742]	0,706	0,0%	< 0,001
Parto cesariano <sup>b</sup>	(17) <sup>a</sup> (13) (18)	171036	1,551	[1,202 - 2,000]	0,480	0,0%	0,001

<sup>a</sup> Indica o(s) estudo(s) fonte de heterogeneidade em cada análise.

<sup>b</sup> Indica o(s) fator(es) significativo(s).

de morte de 30%,<sup>20</sup> mostrou, dessa forma, que o baixo peso ao nascer é um fator determinante na ocorrência da mortalidade neonatal no Brasil, é seu principal preditor isolado.<sup>3,6,11-19,21-23</sup> Esse fator é considerado um dos principais fatores de risco para a mortalidade neonatal em diversos locais e serviços, a exemplo dos estudos ocorridos na México,<sup>24</sup> Jordânia,<sup>25</sup> Trinidad & Tobago,<sup>26</sup> Estados Unidos<sup>27</sup> e China.<sup>28</sup>

Assim como o baixo peso ao nascer, outros fatores são modificáveis, a exemplo da asfixia perinatal, prematuridade, intercorrências durante a gestação, feitura de pré-natal, parto cesariano, idade materna avançada e ausência de companheiro no lar.<sup>3,6,11,14,17,19,21,22,29-33</sup> Destaca-se, nesse contexto, o pré-natal, o qual, se feito de forma adequada, contribui para a redução dos demais fatores modificáveis, principalmente da prematuridade e do baixo peso ao nascer.<sup>3,6,11,14,16-18</sup> Essa importância pode ser vista em um estudo transversal feito em um município da Região Sudeste do Brasil, o qual mostrou que 26,8% das mortes poderiam ter sido evitadas caso fosse feito um pré-natal adequado.<sup>34</sup> Exemplo semelhante pode ser encontrado em outro estudo transversal feito em vários municípios de um estado do Sudeste brasileiro, o qual evidenciou que 47% das mortes poderiam ter sido evitadas por ações de prevenção, diagnóstico e tratamento precoces.<sup>35</sup> Tais taxas sinalizam problemas na assistência à gestante, em decorrência da falta de capacitação do profissional ou de uma estrutura deficiente.<sup>21,32,33,36-39</sup>

A exemplo do pré-natal, o parto cesariano, se indicado corretamente, reduz a ocorrência da prematuridade, do baixo peso ao nascer e da asfixia perinatal.<sup>3,6,7,11-18</sup> Um dos grandes problemas são as indicações incorretas e o número excessivo desse tipo de parto. A taxa no Brasil é de 56%, número bem superior à recomendada, que é de 15%.<sup>40</sup> Em um estudo observacional multicêntrico de base hospitalar feito na Região Nordeste do Brasil, observou-se que 13,7% das mortes neonatais estavam relacionadas ao parto cesariano em Unidades Neonatais de Alto Risco.<sup>41</sup>

A malformação congênita, a gestação múltipla e o sexo masculino do recém-nascido mostraram-se, no nosso estudo, determinantes à mortalidade neonatal no Brasil, entretanto não constituem fatores modificáveis.<sup>3,6,7,11-18,32</sup> Desses, a malformação congênita é o fator mais importante, constituiu-se o segundo mais decisivo à mortalidade neonatal no Brasil. Um estudo observacional transversal feito em vários municípios de um estado do Sudeste brasileiro mostrou que 42,8% das mortes infantis foram causadas por tal fator.<sup>35</sup> A mesma tendência pode ser vista em uma coorte prospectiva feita em uma cidade do México, a qual resultou em uma mortalidade neonatal de 32%.<sup>24</sup>

O conhecimento dos fatores de risco é imprescindível para a prevenção da mortalidade neonatal no Brasil, visto que os profissionais de saúde e gestores, quando a par dessas condições, podem encontrar meios de evitar complicações clínicas e estruturais.<sup>21,32,33,36-39</sup> Assim, a prevenção consiste em capacitar profissionais e prover estrutura adequada para o nascimento, oferece, também, uma atenção individualizada às gestações, atenta-se para a especificidade de cada condição.<sup>32,33,38,39</sup> Essa individualização já é uma tendência mundial desde 2015,<sup>42</sup> a qual permitiu uma redução de 5,4% das mortes neonatais mundiais entre 2015-2017.<sup>43</sup>

O presente estudo foi composto por seis artigos de baixo risco de viés e quatro de intermediário-baixo, aumentou-se, assim, o grau de confiabilidade desse trabalho. O motivo da classificação intermediária reside no fato da não aleatorização dos entrevistadores em três estudos, além da não igualdade entre as perdas dos grupos caso e controle em outro estudo. O primeiro pode ser solucionado se for feita a aleatorização e garantida a coleta cega dos dados, enquanto a igualdade de perdas entre os grupos solucionaria o segundo impasse.

Os estudos coorte conseguiram representar a população de forma igualitária, além de parear de forma equivalente com o grupo controle. Um dos estudos<sup>3</sup> usou uma entrevista estruturada, diferiu dos outros três,<sup>13,16,17</sup> que usaram dados de bases oficiais. Em relação à avaliação final, todos usaram a análise por pareamento (*linkage*) com bases de dados oficiais, além de traçar um tempo de seguimento suficiente para a análise. Durante o seguimento, um dos estudos<sup>17</sup> obteve uma perda de menos de 10% dos sujeitos, diferiu dos outros, os quais não apresentaram perda.

Os estudos caso-controle, por sua vez, usaram o recurso de pareamento (*linkage*) de base de dados oficiais para adequar e representar os casos, bem como selecionar e definir os controles. Na avaliação final, três estudos<sup>14,15,18</sup> usaram a análise por pareamento (*linkage*) com dados de bases oficiais, enquanto os outros três<sup>6,11,12</sup> fizeram entrevistas sem cegamento. Um dos estudos<sup>14</sup> obteve uma perda desigual entre os grupos caso e controle, porém, por ter sido menos do que 10%, o efeito final não foi prejudicado. Contudo, apesar desse efeito estatístico, a Escala de Newcastle-Ottawa não pontua tal fato nos estudos caso-controle. Em relação aos demais estudos, as taxas foram iguais em ambos os grupos.

O resultado geral deste estudo mostra a importância desses fatores de risco para a mortalidade neonatal do Brasil, destaca-se, neste contexto, o poder que as mudanças estruturais, comportamentais e médicas detêm na diminuição dessas taxas.

Os fatores de risco mais significativos apresentados neste estudo são modificáveis, o que possibilita almejar uma redução real das mortes neonatais, que ainda permanecem elevadas no país.

## Financiamento

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico [nº 129015/2017-2].

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. Lehtonen L, Gimeno A, Parra-Llorca A, Vento M. Early neonatal death: a challenge worldwide. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017;22:153-60.
2. Blencowe H, Calvert C, Lawn JE, Cousens S, Campbell OM. Measuring maternal, foetal and neonatal mortality: challenges and solutions. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;36:14-29.

3. Lansky S, Lima Friche AA, Silva AA, Campos D, Azevedo Bittencourt SD, Carvalho ML, et al. Birth in Brazil survey: neonatal mortality, pregnancy and childbirth quality of care. *Cad Saude Publica*. 2014;30:5192–207.
4. United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. Levels and Trends in Child Mortality Report 2017. UNICEF; 2017.
5. Rodrigues NC, Monteiro DL, Almeida AS, Barros MB, Pereira Neto A, O'Dwyer G, et al. Temporal and spatial evolution of maternal and neonatal mortality rates in Brazil, 1997–2012. *J Pediatr (Rio J)*. 2016;92:567–73.
6. Kassar SB, Melo AM, Coutinho SB, Lima MC, Lira PI. Determinants of neonatal death with emphasis on health care during pregnancy, childbirth and reproductive history. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89:269–77.
7. Pedrosa LD, Sarinho SW, Ordonha MR. Análise da qualidade da informação sobre causa básica de óbitos neonatais registrados no Sistema de Informações sobre Mortalidade: um estudo para Maceió, Alagoas, Brasil, 2001–2002. *Cad Saude Publica*. 2007;23:2385–95.
8. Almeida MC, Gomes CM, Nascimento LF. Spatial analysis of neonatal mortality in the state of São Paulo, 2006–2010. *Rev Paul Pediatr*. 2014;32:374–80.
9. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015; 4:1.
10. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [cited 2018 Sep 14]. Available from: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).
11. Nascimento RM, Leite AJ, Almeida NM, Almeida PC, Silva CF. Determinantes da mortalidade neonatal: estudo caso-controle em Fortaleza, Ceará, Brasil. *Cad Saude Publica*. 2012;28:559–72.
12. Almeida SD, Barros MB. Atenção à saúde e mortalidade neonatal: estudo caso-controle feito em Campinas, SP. *Rev Bras Epidemiol*. 2004;7:22–35.
13. Zanini RR, de Moraes AB, Giugliani ER, Riboldi J. Determinantes contextuais da mortalidade neonatal no Rio Grande do Sul por dois modelos de análise. *Rev Saude Publica*. 2011;45:79–89.
14. Schoeps D, Almeida MF, Alencar GP, França I Jr, Novaes HM, Siqueira AA, et al. Fatores de risco para mortalidade neonatal precoce. *Rev Saude Publica*. 2007;41:1013–22.
15. Paulucci RS, Nascimento LF. Mortalidade neonatal em Taubaté: um estudo caso-controle. *Rev Paul Pediatr*. 2007;25:358–63.
16. Garcia LP, Fernandes CM, Traebert J. Risk factors for neonatal death in the capital city with the lowest infant mortality rate in Brazil. *J Pediatr (Rio J)*. 2019;95.
17. Lima EdeF, Sousa AI, Griep RH, Primo CC. Fatores de risco para mortalidade neonatal no município de Serra, Espírito Santo. *Rev Bras Enferm*. 2012;65:578–85.
18. Mendes KG, Olinto MT, Costa JS. Case-control study on infant mortality in Southern Brazil. *Rev Saude Publica*. 2006;40:240–8.
19. Castro EC de, Leite AJ, Guinsburg R. Mortalidade com 24 horas de vida de recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso da Região Nordeste do Brasil. *Rev Paul Pediatr*. 2016;34:106–13.
20. Guinsburg R, De Almeida MF, De Castro JS, Silveira RC, Caldas JP, Fiori HH, et al. Death or survival with major morbidity in VLBW infants born at Brazilian neonatal research network centers. *J Matern Neonatal Med*. 2016;29:1005–9.
21. Teixeira GA, Costa FM, Mata MS, Carvalho JB, Sousa NL, Silva RA. Risk factors for neonatal mortality in the life of first week. *Rev Pesqui Cuid Fundam*. 2016;8:4036.
22. Borges TS, Vayego SA. Fatores de risco para mortalidade neonatal em um município na região sul. *Ciênc Saúde*. 2015;8:7–14.
23. Varga P, Berecz B, Gasparics Á, Dombi Z, Varga Z, Jeager J, et al. Morbidity and mortality trends in very-very low birth weight premature infants in light of recent changes in obstetric care. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;211:134–9.
24. Reyes JC. Neonatal mortality and associated factors in newborn infants admitted to a Neonatal Care Unit. *Arch Argent Pediatr*. 2018;116:42–8.
25. Obeidat N, Khader Y, Batieha A, Abdel Razeq N, Al-Sheyab N, Khassawneh M. Neonatal mortality in Jordan: secondary analysis of Jordan Population and Family Health Survey (JPFHS) data. *J Matern Neonatal Med*. 2019;32:217–24.
26. Cupen K, Barran A, Singh V, Dialsingh I. Risk factors associated with preterm neonatal mortality: a case study using data from Mt. Hope Women's Hospital in Trinidad and Tobago. *Children (Basel)*. 2017;4:E108.
27. Ratnasiri AW, Parry SS, Arief VN, DeLacy IH, Halliday LA, DiLibero RJ, et al. Recent trends, risk factors, and disparities in low birth weight in California, 2005–2014: a retrospective study. *Matern Heal Neonatol Perinatol*. 2018;4:15.
28. Hon KL, Liu S, Chow JC, Tsang KY, Lam H, So KW, et al. Mortality and morbidity of extremely low birth weight infants in Hong Kong, 2010–2017: a single-centre review. *Hong Kong Med J*. 2018;24:460–5.
29. Abdullah A, Hort K, Butu Y, Simpson L. Risk factors associated with neonatal deaths: a matched case-control study in Indonesia. *Glob Health Action*. 2016;9:30445.
30. Kaboré R, Meda IB, Koulidiati JE, Millogo T, Kouanda S. Factors associated with very early neonatal mortality in Burkina Faso: a matched case-control study. *Int J Gynecol Obstet*. 2016;135:S93–7.
31. Park JH, Chang YS, Ahn SY, Sung SI, Park WS. Predicting mortality in extremely low birth weight infants: comparison between gestational age, birth weight Apgar score, CRIB II score, initial and lowest serum albumin levels. *PLoS ONE*. 2018;13:e0192232.
32. Demitto MO, Gravena AA, Dell'Agnolo CM, Antunes MB, Pelloso SM. High risk pregnancies and factors associated with neonatal death. *Rev Esc Enferm USP*. 2017;51:03208.
33. Miranda MH, Fernandes FE, Campos ME. Determinantes associados à mortalidade perinatal e fatores associados. *Rev Enferm UFPE Online*. 2017;11:1171–8.
34. Vidal E, Silva SM, Tuon RA, Probst LF, Gondinho BV, Pereira AC, et al. Factors associated with preventable infant death: a multiple logistic regression. *Rev Saude Publica*. 2018; 52:32.
35. Da Silva PL, Costa AD, Farias HM, Rocha LM, Oliveira MA, Damasceno RF. Evitabilidade da mortalidade infantil na região de saúde de Janaúba/Monte Azul, Minas Gerais, Brasil. *J Heal Biol Sci*. 2017;6:35.
36. Filho AC, Sales IM, Araújo AK, Almeida PD, Rocha SS. Aspectos epidemiológicos da mortalidade neonatal em capital do Nordeste do Brasil. *Rev Cuid*. 2017;8:1767–76.
37. Liao XP, Chipenda-Dansokho S, Lewin A, Abdelouahab N, Wei SQ. Advanced neonatal medicine in China: a national baseline database. *PLoS One*. 2017;12:1–15.
38. Wilmot E, Yotebieng M, Norris A, Ngabo F. Missed opportunities in neonatal deaths in Rwanda: applying the three delays model in a cross-sectional analysis of neonatal death. *Matern Child Health J*. 2017;21:1121–9.
39. Mengesha HG, Wuneh AD, Lerebo WT, Tekle TH. Survival of neonates and predictors of their mortality in Tigray region Northern Ethiopia: prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16:202.

40. Ribeiro LB. Nascer em Belo Horizonte: Cesarianas desnecessárias e prematuridade [dissertation]. Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Enfermagem: Belo Horizonte; 2016.
41. Silva CF, Leite AJ, Almeida NM, Leon AC, Olofin I. Factors associated with neonatal death in high-risk infants: a multicenter study in high-risk neonatal units in Northeast Brazil. *Cad Saude Publica*. 2014;30:355–68.
42. Lawn JE, Blencowe H, Oza S, You D, Lee AC, Waiswa P, et al. Every newborn: progress, priorities, and potential beyond survival. *Lancet*. 2014;384:189–205.
43. United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. Levels and Trends in Child Mortality Report 2018. UNICEF; 2018.