



JULIANA CAMARGO GIORDANO SANDLER

**A CARGA DA ECLÂMPsia: RESULTADOS DE UM
ESTUDO MULTICÊNTRICO DE VIGILÂNCIA DA
MORBIDADE MATERNA GRAVE NO BRASIL**

**THE BURDEN OF ECLAMPSIA: RESULTS FROM
A MULTICENTER STUDY ON SURVEILLANCE OF
SEVERE MATERNAL MORBIDITY IN BRAZIL**

**CAMPINAS
2013**



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Ciências Médicas**

JULIANA CAMARGO GIORDANO SANDLER

**A CARGA DA ECLÂMPSIA: RESULTADOS DE UM
ESTUDO MULTICÊNTRICO DE VIGILÂNCIA DA
MORBIDADE MATERNA GRAVE NO BRASIL**

Orientadora: Prof^a. Dr^a. MARY ANGELA PARPINELLI

**THE BURDEN OF ECLAMPSIA: RESULTS FROM
A MULTICENTER STUDY ON SURVEILLANCE OF
SEVERE MATERNAL MORBIDITY IN BRAZIL**

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação em
Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas – UNICAMP, para obtenção de Título de Mestra em
Ciências da Saúde, área de concentração em Saúde Materna e Perinatal.

*Master's dissertation presented to the Obstetrics and Gynecology
Graduate Program of the School of Medical Sciences, University
of Campinas, to obtain the MSc grade in Health Science, in
the Concentration Area of Maternal and Perinatal Health.*

**ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO
DEFENDIDA PELA ALUNA JULIANA CAMARGO GIORDANO SANDLER
E ORIENTADA PELA Prof^a. Dr^a. MARY ANGELA PARPINELLI**

Assinatura da Orientadora

Campinas, 2013

FICHA CATALOGRÁFICA
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
MARISTELLA SOARES DOS SANTOS - CRB 8/8402

G437c	Giordano, Juliana Camargo, 1980- A carga da eclâmpsia : resultados de um estudo multicêntrico de vigilância da morbidade materna grave no Brasil / Juliana Camargo Giordano Sandler. – Campinas, SP : [s.n.], 2013. Orientador: Mary Angela Parpinelli. Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas. 1. Eclampsia. 2. Morbidade materna grave. 3. Mortalidade materna. 4. Prevalência. I. Parpinelli, Mary Angela, 1956-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.
-------	---

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: The burden of eclampsia : results from a multicenter study on surveillance of severe maternal morbidity in Brazil

Palavras-chave em inglês:

Eclampsia
Severe maternal morbidity
Maternal mortality
Prevalence

Área de concentração: Saúde Materna e Perinatal

Titulação: Mestra em Ciências da Saúde

Banca examinadora:

Mary Angela Parpinelli [Orientador]
Helaine Maria Besteti Pires Mayer-Milanez
José Carlos Peraçoli

Data de defesa: 26-11-2013

Programa de Pós-Graduação: Tocoginecologia

Diagramação e arte-final: Assessoria Técnica do CAISM (ASTEC)

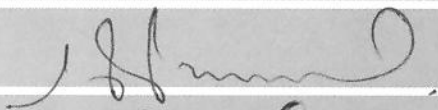
BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluna: JULIANA CAMARGO GIORDANO SANDLER

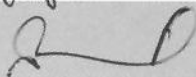
Orientadora: Prof^a. Dr^a. MARY ANGELA PARPINELLI

Membros:

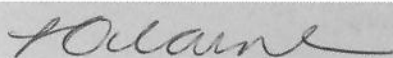
1.



2.



3.



Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

Data: 26/11/2013

Dedico este trabalho...

*Às brasileiras,
que ainda seguem na mesma morte e vida Severina.*

*À minha família,
por semear em mim a certeza de que o estudo transforma o olhar.*

*À minha mãe Raquel, minha maior heroína, que me ensinou seus passos,
pisando firme e com coragem, pedra após pedra, nesse mundo dos homens.*

*Ao meu pai Roberto,
sempre me apoiando no seu mar de amor e serenidade.*

*Ao meu companheiro Guilherme, pelas palavras de carinho,
pela sabedoria em me conduzir nos momentos de angústia*

Agradecimentos

Aos meus familiares, pelo amor e confiança.

Às minhas amigas, em especial à Clarissa Monteiro e Ana Luíza Carvalho, pelo suporte emocional e profissional constante. Sem vocês, eu não teria conseguido.

À Professora Dra. Mary Angela Parpinelli, pela motivação científica, pelo carinho de suas palavras e orientações, e principalmente por acreditar em meu potencial.

Aos meus professores, em especial Profa. Dra. Fernanda G. Surita, Prof. Dr. José Guilherme Cecatti, Profa. Dra. Maria Laura Costa e Prof Dr. Rodolfo Pacagnella, pela disponibilidade e acolhimento.

À Denise Barbosa Amadio e Conceição Silva Santos, secretárias da Pós-Graduação e da Obstetrícia, respectivamente, por todo o suporte, cordialidade e incentivo.

À Ana Luíza Gibertoni Cruz, pela amizade e enorme disponibilidade na revisão da tradução do artigo.

A todos os pesquisadores envolvidos na Rede Nacional de Vigilância de Morbidade Materna Grave e àqueles que colaboram para a sua concretização.

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas	vii
Resumo	ix
Summary	xi
1. Introdução	13
1.1. A “Declaração do Milênio” e o papel do Brasil	13
1.2. Surgimento do conceito de <i>near-miss</i> materno	15
1.3. Eclâmpsia no Brasil e no mundo e o quinto ODM	18
2. Objetivos	25
2.1. Objetivo geral	25
2.2. Objetivos específicos.....	25
3. Sujeitos e Método	26
3.1. Desenho do estudo	26
3.2. Tamanho Amostral	27
3.3. Definições e conceitos	27
3.3.1. Eclâmpsia	27
3.3.2. Distúrbio Hipertensivo Grave.....	28
3.3.3. Critérios de Near miss Materno(OMS)	29
3.4. Variáveis.....	32
3.4.1. Variáveis dependentes	32
3.4.2. Variáveis independentes	32
3.4.3. Variáveis de Controle	35
3.5. Seleção dos Sujeitos.....	35
3.6. Coleta de Dados.....	36
3.7. Controle de qualidade	37
3.8. Processamento e Análise de dados.....	37
3.9. Considerações éticas	38
4. Publicação.....	39
5. Conclusões.....	68
6. Referências Bibliográficas.....	70
7. Anexos	77
7.1. Anexo 1 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	77
7.2. Anexo 2 – Artigo referente à Rede Brasileira de Vigilância de Morbidade Materna Grave	79
7.3. Anexo 3 – Ficha para coleta manual de dados.....	89
7.4. Anexo 4 – Indicadores do Cuidado Obstétrico.....	91
7.5. Anexo 5 – Rede Brasileira de Estudos em Saúde Reprodutiva e Perinatal	92

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

- AVC** – Acidente Vascular Cerebral
- CAV** – Condição Ameaçadora da Vida
- CPAV** – Condição Potencialmente Ameaçadora da Vida
- CAISM** – Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti
- CEP** – Comitê de Ética em Pesquisa
- CI** – *Confidence interval*
- CID- 10** – Classificação Internacional de Doenças 10^a Revisão
- DHG** – Distúrbio Hipertensivo Grave
- DHL** – Desidrogenase Láctica
- DMG** – Desfecho Materno Grave
- FiO₂** – Fração Inspirada de Oxigênio
- HAC** – Hipertensão Arterial Crônica
- HELLP** – *Hemolysis Elevated Liver Enzymes Low Platelet*
- IC** – Intervalo de Confiança
- ICU** – *Intensive Care Unit*
- IM** – Índice de Mortalidade

LB	– <i>Live Birth</i>
MD	– <i>Maternal Death</i>
MgSO₄	– Sulfato de Magnésio
MMG	– Morbidade Materna Grave
MM	– Mortalidade Materna
MS	– Ministério da Saúde
NV	– Nascidos Vivos
NMM	– <i>Near Miss</i> Materno
OMS	– Organização Mundial da Saúde
PaO₂	– Pressão Parcial de Oxigênio
PA	– Pressão Arterial
PE	– Pré-eclâmpsia
pH	– potencial Hidrogênico
PR	– <i>Prevalence ratio</i>
RN	– Recém- Nascido
RP	– Razão de Prevalência
RPaj	– Razão de Prevalência ajustada
RNVMMG	– Rede Nacional de Vigilância de Morbidade Materna Grave
SMO	– <i>Severe Maternal Outcome</i>
TGO	– Transaminase Glutâmico Oxalacética
TP	– Tempo de protrombina
TTPA	– Tempo de tromboplastina parcial ativada
UTI	– Unidade de Terapia Intensiva
WHO	– <i>World Health Organization</i>

Resumo

Introdução: A mortalidade materna (MM) é um forte indicador de disparidades nos direitos das mulheres. O estudo dos casos de Near Miss (NM) é estratégico para identificar falhas no atendimento obstétrico. Em números absolutos, tanto MM quanto a ocorrência de eclâmpsia são eventos raros. **Objetivo:** avaliar os principais preditores de desfecho maternal grave (DMG: NM materno e MM) para eclâmpsia. **Métodos:** análise secundária de um estudo transversal, multicêntrico, incluindo 27 unidades obstétricas de referência de todas as cinco regiões do Brasil, entre 2009/2010. Foram identificados 426 casos de eclâmpsia e classificados de acordo com os resultados: DMG e não-DMG. As regiões brasileiras foram divididas em regiões de menor e maior renda e calculados os indicadores de cuidados obstétricos pela OMS. SPSS® e Stata® *softwares* foram utilizados para avaliar as características maternas, história clínica e obstétrica e o acesso aos serviços de saúde como preditores para a DMG, e correspondentes resultados perinatais, através do cálculo das razões prevalência (RP), respectivos intervalos de confiança de 95% (IC) e ainda aplicada à análise de regressão múltipla de Poisson (ajustada para o efeito *cluster*). **Resultados:** a prevalência e o índice de mortalidade por eclâmpsia em regiões de menor e maior renda foram

de 0,8% / 0,2% e 8,1% / 22%, respectivamente. Dificuldades no acesso aos serviços de saúde: internação em UTI (RP ajustada 3,61, IC 95% 1,77-7,35) e monitorização inadequada (RP ajustada 2,31, IC 95% 1,48-3,59) foram associadas com DMG, também a morte perinatal foi maior neste grupo (RP ajustada 2,30; IC de 95% 1,45-3,65). **Conclusão:** a morbidade / mortalidade associada com eclâmpsia foi elevada no Brasil, especialmente nas regiões de baixa renda. A qualificação do atendimento à saúde materna e melhorias nos atendimentos das emergências são essenciais para aliviar a carga de eclâmpsia.

Summary

Background: Maternal mortality (MM) is a core indicator of disparities in women rights. Studying Near Miss cases is strategic to identify breakdowns in obstetrical care. In absolute numbers, both MM and the occurrence of eclampsia are rare events. We aim to assess the obstetric care indicators and main predictors for severe maternal outcome from eclampsia (SMO: maternal death plus maternal near miss). **Methods:** secondary analysis of a multicentre cross-sectional study, including 27 referral obstetric units from all five regions of Brazil, from 2009/2010. 426 cases of eclampsia were identified and classified according to outcomes: SMO and non-SMO. We divided Brazilian regions in lower and higher income regions and calculated the obstetric care indicators by WHO. SPSS® and Stata® softwares were used to assess the maternal characteristics, clinical and obstetrical history, access to health services as predictors for SMO, and correspondent perinatal outcomes, by calculating the prevalence ratios (PR), respective 95% confidence interval (CI) and also applying Poisson multiple regression analysis (adjusted for cluster effect). **Results:** prevalence and mortality index for eclampsia in lower and higher income regions were 0.8%/ 0.2% and 8,1%/ 22%, respectively. Difficulties on access health care: ICU admission (adjPR 3.61; 95%CI 1.77-7.35)

and inadequate monitoring (adjPR 2.31; 95%CI 1.48-3.59) were associated with SMO, also perinatal death was higher in this group (adjPR 2.30; 95%CI 1.45-3.65).

Conclusions: morbidity/mortality associated with eclampsia were high in Brazil, especially in lower income regions. Qualifying maternal health and improvements in emergency care are essential to relieve the burden of eclampsia.

1. Introdução

1.1. A “Declaração do Milênio” e o papel do Brasil

No ano 2000, a Organização das Nações Unidas (ONU) reuniu 189 chefes de estado para discutir ações globais de combate à extrema pobreza e diminuição da desigualdade social. Desse encontro surgiu a “Declaração do Milênio”, em que foram estabelecidas oito metas principais, os “Objetivos de Desenvolvimento do Milênio” (ODM). A redução de 75% na Razão de Mortalidade Materna (RMM) entre 1990 a 2015 em todo o planeta é o quinto ODM (1). Aproximadamente 800 mulheres morrem diariamente por causas evitáveis na gestação, parto ou puerpério; destas mortes, 99% ocorrem em países subdesenvolvidos (2).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define morte materna (MM), segundo a 10ª revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10), como a morte de uma mulher durante a gestação ou até 42 dias após o parto, independentemente da duração ou da localização da gravidez, por qualquer causa relacionada ou agravada pela gestação ou por medidas tomadas em relação a ela, porém não em virtude de causas acidentais ou incidentais (2, 3).

As mortes maternas são classificadas em diretas ou indiretas. As mortes diretas resultam de complicações obstétricas relacionadas à gravidez, parto ou puerpério, em virtude de uma sequência de eventos resultantes de situações como hemorragia, infecção puerperal, hipertensão, tromboembolismo, acidente anestésico ou às intervenções, omissões e tratamento incorretos. As mortes indiretas decorrem de doenças pré-existentes ou que se desenvolvem durante a gestação e não se devem a causas obstétricas diretas, mas que foram agravadas pelos efeitos fisiológicos da gestação (cardiopatias, nefropatias, colagenoses e outras doenças crônicas) (3).

Segundo os dados do Ministério da Saúde (MS) do Brasil, houve uma redução substancial na RMM no país entre 1990 e 2010, com queda de 141 para 68 óbitos maternos para cada 100 mil Nascidos Vivos (NV) (4, 5).

Apesar de os números serem impactantes ainda há muito o que fazer, já que em 2015 o Brasil precisaria chegar a 35 MM para cada 100 mil NV, para conseguir atingir a meta proposta pela OMS. Segundo estimativas do próprio MS, a queda na RMM sofreu uma estagnação ao redor de 70 MM por 100 mil NV a partir do ano de 2002 e a previsão é de que o Brasil não atinja a RRM proposta pela OMS até o ano 2015 (1, 5).

Se por um lado está comprovada a associação entre as MM e determinantes socioeconômicos, o risco de uma mulher morrer durante a gravidez, parto e puerpério é de um em seis nos países com pior Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) e um em 30.000 em países escandinavos. Por

outro lado, está claro na literatura que é possível reduzir as MM mesmo antes da melhora dos fatores externos (do IDH, por exemplo) (6, 7).

Sabe-se que um caminho importante para redução da MM mesmo antes de melhoras socioeconômicas mais profundas é o desenvolvimento e a aplicação de estratégias para melhora da atuação da equipe de saúde prestadora de cuidados à grávida e à puérpera (6, 8).

Atualmente o estudo da morbidade materna tem sido o foco principal na tentativa de implementação de ações que melhorem o cuidado hospitalar, visando à diminuição das MM e ainda da morbidade materna. Os casos de morbidade grave são mais frequentes do que os de óbito, o que torna o estudo da morbidade uma ferramenta importante na construção de uma rede hospitalar mais segura para o binômio mãe-feto.

Surgiu, desse conceito, a necessidade de padronizar e classificar a Morbidade Materna Grave (MMG) e *near-miss* (NM, do inglês, em tradução literal: quase-perda). Um caso NM é definido como uma mulher que quase morre durante a gravidez, parto e puerpério, mas sobrevive devido ao acaso ou à prestação de cuidados médicos oportunos (12).

1.2. Surgimento do conceito de *near-miss* materno

Em 2004, a OMS lançou a primeira revisão sistemática de 30 artigos relacionados ao NM entre 1997 a 2004, com diferentes critérios de identificação dos casos: critérios de Mantel, ou de disfunção orgânica e manejo: hipovolemia,

edema pulmonar, histerectomia de urgência, entubação por mais de uma hora - exceto em anestesia geral, cetoacidose diabética, coma por mais de 12 horas, sequestro cardiorrespiratório, saturação de O₂ menor que 90% por mais de uma hora, oligúria, azotemia severa, icterícia com pré-eclâmpsia, crise tireotóxica, trombocitopenia severa, hemorragia sub-aracnoidal, acidentes anestésicos como hipotensão severa e falha de intubação e admissão em UTI. Critérios de Waterstone: pré-eclâmpsia grave, eclâmpsia, síndrome HELLP, hemorragia severa, sepse, rotura uterina ou critérios combinados (9, 10, 13).

A partir dessa revisão, o estudo de NM ganhou força e a necessidade de padronização dos critérios foi o passo natural a ser tomado visando ao aprofundamento dos estudos na área (11, 12).

Os casos NM se assemelham aos casos de MM em complexidade. Contudo, por serem mais numerosos e pela possibilidade de entrevistar as mulheres após o evento, tornam-se muito importantes para a avaliação e possível melhora da qualidade do serviço médico prestado (12, 14-16).

Países com baixa MM também têm interesse nos estudos de morbidade, uma vez que é sabido que mulheres com um ou mais fatores de risco, detectáveis durante a gravidez, não necessariamente terão problemas durante o parto e que as complicações graves ocorrem mesmo em mulheres sem fatores de risco, ou seja, muitas vezes não são prevenidas por um bom cuidado pré-natal. Essa constatação torna o estudo dos casos NM em ambiente hospitalar e a detecção precoce de casos de risco neste ambiente não somente

poupadores de vidas, bem como redutores de complicações graves que irão gerar, além de consequências sociais e maiores gastos hospitalares (16).

A fim de se identificar esses casos, estudos em diversas regiões do mundo propuseram a criação de sistemas de vigilância do NM (17-19). A partir dessa demanda, vários grupos de pesquisa elaboraram estratégias de padronização do conceito de NM (14, 19, 20). O intercâmbio de informações entre esses grupos está promovendo uma nova visão das políticas governamentais na área da saúde materna. Esses achados foram reforçados por uma nova revisão sistemática sobre a prevalência do NM lançada recentemente, incluindo 82 artigos publicados entre janeiro de 2004 e dezembro de 2010 (21).

O conceito de NM foi se modificando ao longo do tempo. Atualmente o conceito proposto pela OMS difere do proposto inicialmente por Waterstone e Mantel, em que a eclâmpsia não é mais considerada uma situação de NM, mas sim de condição potencialmente ameaçadora da vida (CPAV), um degrau abaixo em uma escala de gravidade (11, 12).

Os critérios diagnósticos de NM atuais baseiam-se na presença de disfunção ou falência orgânica, verificada a partir de três grupos de critérios: clínicos, laboratoriais e de manejo. Segundo a definição atual, as complicações do ciclo gravídico-puerperal foram classificadas didaticamente seguindo uma linha evolutiva de gravidade em CPAV e desfecho materno grave (DMG). Este último grupo é formado pelos casos de NM e MM (11-13).

A identificação dos casos de NM através de sistemas de vigilância é capaz de revelar falhas ou demoras no cuidado obstétrico e/ou a integração entre os diferentes níveis de cuidado (primário, secundário e terciário) e desponta como uma importante ferramenta no combate a MM e DMG no Brasil e no mundo. (23-25)

1.3. Eclâmpsia no Brasil e no mundo e o quinto ODM

Os distúrbios hipertensivos graves (DHG) são causa importante de MMG, MM, parto prematuro e mortalidade neonatal. Aproximadamente 10% a 15% das MM estão associadas às complicações hipertensivas. Quando se analisa somente a América Latina esse número é ainda maior, chegando a uma a cada quatro mortes (26, 27).

Apesar da proporção de MM por DHG ser muito maior na população latino-americana do que na mundial, os fatores de risco para pré-eclâmpsia (PE) e eclâmpsia são os mesmos dos encontrados nas mulheres europeias e norte-americanas (28). Com esse dado em mente é difícil atribuir as mortes e complicações perinatais nos DHG às características étnicas e demográficas das mulheres. Provavelmente dificuldades no diagnóstico e tratamento ainda sejam as principais fontes de mortes, ou seja, permanecem sendo mortes evitáveis, que basicamente ocorrem em países com graves desestruturas na assistência à saúde da mulher (29).

A PE é definida como hipertensão (pressão sistólica ≥ 140 ou diastólica ≥ 90 mmHg) que surge a partir da 20^a semana de gestação acompanhada de

proteinúria (≥ 300 mg em 24 horas)(30). A eclâmpsia é uma das complicações da PE definida pela ocorrência de crises convulsivas tônico-clônicas na gestação ou no puerpério que não pode ser atribuída a outra causa (30). Apesar de por vezes ser difícil prever quando a convulsão ocorrerá, em 79% dos casos estão presentes sinais premonitórios (iminência de eclâmpsia), dentre eles: cefaleia (56%), distúrbios visuais (23%), epigastralgia (17%), hipertensão (48%), proteinúria (46%) e hipertensão junto com proteinúria (38%) (31, 32).

No ano de 2006, segundo uma pesquisa sobre complicações obstétricas realizada com dados demográficos nacionais, de acordo com as repostas das mulheres entrevistadas 22% apresentaram alguma complicação na gestação e puerpério e sobreviveram. Destas, a grande maioria (18%) referiu hemorragia como complicação e menos de 1% relatou algum episódio de convulsão (eclâmpsia) (33).

Tendo-se como referência que os DHG compõem a maioria dos casos de morte na América Latina (26, 34), região da qual o Brasil representa um terço da população(35), e ainda que a eclâmpsia é uma das principais complicações dos DHG que levam à morte(36), pode-se presumir que, na população brasileira, o tratamento dos casos de hemorragia periparto tem sido muito mais eficaz que o dos DHG.

Aproximadamente 10% das gestações apresentam algum distúrbio hipertensivo, que se dividem didaticamente em quatro grupos: hipertensão arterial crônica (HAC), PE superajuntada em HAC, PE/eclâmpsia e hipertensão

gestacional (sem proteinúria). Em mulheres que apresentam hipertensão arterial leve o desfecho da gestação é semelhante ao das não hipertensas, porém, uma vez instalada a proteinúria, os desfechos gestacional e perinatal se alteram para pior (30).

A evolução da PE para a eclâmpsia é uma complicação grave, porém rara. A estimativa da prevalência das DHG ainda é obscura na maioria dos países devido à falta de sistematização da coleta dos casos. Em alguns países europeus que possuem estatísticas nacionais, a incidência é de aproximadamente 3 casos por 10.000 nascidos vivos (31, 37, 38). Em países em desenvolvimento, a evolução de pré-eclâmpsia para eclâmpsia é muito mais frequente. Apesar dos números provavelmente serem subestimados pela subnotificação, estima-se que ocorram entre 16 a 69 casos de eclâmpsia por 10.000 nascidos vivos (39)(40).

A primeira revisão sistemática sobre a distribuição global da incidência de PE e eclâmpsia foi lançada somente em 2013. Nesse estudo foram avaliados casos de 40 países entre 2002 e 2010, sendo que somente sete países no mundo (Dinamarca, Kuwait, Noruega, Portugal, Holanda, Estados Unidos da América e Reino Unido) possuem estatísticas nacionais, o restante dos países foi avaliado segundo estudos regionais publicados no MEDLINE e EMBASE. Do total de mulheres incluídas nessa revisão, 94,6% eram dos EUA, o que demonstra um viés de regionalização importante, dificultando a estimativa precisa de PE e eclâmpsia nas diferentes regiões do mundo.(41) Estima-se que a incidência bruta global de PE seja 2,3% (variando entre 1,2% a 4,2%) e a de eclâmpsia 1,1% (variando entre 0,1 a 2,7%) (41).

As estratégias de prevenção de PE recomendadas até o momento são a aspirina em baixa dosagem, a suplementação de cálcio e a aferição de pressão arterial e proteinúria nas consultas de pré-natal (27, 40). A suplementação rotineira de cálcio na gravidez reduz pela metade o risco de pré-eclâmpsia e ainda o risco de morte ou MMG em 20% (34). Apesar da incidência de PE reduzir até 17% com o uso de agentes antiplaquetários em mulheres com risco de PE, não há evidência de redução da incidência de eclâmpsia com a mesma medida (34).

Outras medidas preventivas como a aferição da pressão arterial e da proteinúria ainda são um desafio em muitos países em desenvolvimento, devido à dificuldade de acesso ao pré-natal, à unidade hospitalar e à falta de equipes treinadas (7, 40, 42). Alguns estudos têm sugerido a criação de uma ferramenta de detecção de casos de risco por pessoas treinadas em lugares de difícil acesso a centros de referência hospitalar, a fim de diminuir o número de casos e de mortes por eclâmpsia (34, 40).

A melhora da assistência nos níveis de atendimento primário e secundário, com treinamento das equipes de saúde para evitar demoras no diagnóstico e tratamento da PE/eclâmpsia, por exemplo, com o uso da dose de ataque do $MgSO_4$ antes da transferência da paciente, é primordial para que a chegada da mulher ao nível terciário não ocorra já em estado grave, em NM (40, 43-45).

No Brasil, contudo, a maior dificuldade na queda da incidência e morte por eclâmpsia não é a falta de assistência hospitalar, já que 98% dos partos são hospitalares (com variações regionais: 92% na região Norte e 99,5% na

Sudeste) e somente 3% não são assistidos por médicos ou enfermeiros (5, 46). Ainda assim, há a incidência de casos e mortes por eclâmpsia comparáveis aos de outros países em desenvolvimento, ou seja, mesmo com a assistência ao parto altamente especializada e quase 100% hospitalar, os números deste estudo são próximos aos de países subsaarianos, que possuem uma proporção de partos não hospitalares muito maior (43, 47).

O fato de a maioria das mortes ocorridas por PE e eclâmpsia serem evitáveis pelo tratamento em momento oportuno torna a questão da melhora na assistência materna, desde o nível primário até o terciário, o principal desafio no contexto do presente estudo (43, 45).

A proporção de mortes por eclâmpsia aumenta em relação direta com a razão de mortalidade materna, ou seja, países com baixa MM têm proporcionalmente mais mortes por pré-eclâmpsia do que por eclâmpsia quando comparados com países com alta razão de MM, indicando que a eclâmpsia é um evento que poderia ser evitado por uma melhor assistência à saúde materna (42).

Os principais fatores associados com as altas incidência e mortalidade por eclâmpsia em países em desenvolvimento são: ausência de pré-natal, atraso no diagnóstico, demora no início do tratamento (dificuldade no acesso ao hospital, demora no transporte, falta de transporte a um centro de referência), falta de treinamento da equipe de saúde, falta de recursos, medicações, equipamentos, laboratório e unidades de cuidado intensivo (48, 49).

A etiopatogenia da PE e da eclâmpsia continua desconhecida, contudo seu tratamento com sulfato de magnésio (MgSO_4) está consagrado na literatura há tempos e o parto ainda é a única cura para a doença (45). A incidência das complicações por eclâmpsia varia conforme o grau de desenvolvimento do país, sendo sempre mais alta em países com baixo IDH, se comparados a países desenvolvidos.

As complicações maternas e neonatais da eclâmpsia são graves e de grande impacto socioeconômico. As principais complicações maternas são: morte (0 a 15%), pneumonia aspirativa (2% a 10%), descolamento de placenta (7% a 10%), parada cardiorrespiratória (2% a 10%), coagulação intravascular disseminada (7% a 20%), acidente vascular cerebral (1% a 10%) (40, 48). Já as principais complicações neonatais são: restrição de crescimento intrauterino e parto pré-termo (42). Em países de Primeiro Mundo, 6% das crianças nascidas de mães que tiveram eclâmpsia morrem, enquanto que nos países em desenvolvimento a mortalidade neonatal atinge o preocupante número de 27% (50).

Os números demonstram claramente que a morte e as complicações por eclâmpsia são questões de falta de acesso aos direitos humanos básicos, ou seja, um forte indicador de mortes evitáveis. Aguardar a melhora socioeconômica do país para então buscar uma queda nesses índices provavelmente não é a melhor estratégia em saúde pública rumo ao quinto ODM e à diminuição das mortes maternas.

Em 2011 a OMS publicou novas diretrizes para o tratamento e prevenção de PE/eclâmpsia, baseadas em recentes revisões sistemáticas sobre o tema

(27). Uma das diretrizes preconizadas é o uso do MgSO_4 , já consagrado em literatura médica como a primeira escolha de tratamento da iminência de eclâmpsia e/ou eclâmpsia (27, 45, 50).

Apesar do tratamento da iminência de eclâmpsia e da eclâmpsia com o sulfato de magnésio já estar estabelecido na literatura médica há décadas e desta ser uma medicação de baixo custo, ainda assim, atualmente, muitos casos permanecem sem o tratamento consagrado e outros tantos não têm o seguimento adequado, como a permanência em UTI para a vigilância materna, por falta de estrutura hospitalar ou de protocolos de cuidado obstétricos padronizados (27, 34, 45).

Entre julho de 2009 e junho de 2010, um estudo de corte transversal multicêntrico foi realizado em 27 maternidades referenciadas espalhadas pelas cinco regiões do Brasil. O estudo foi chamado de “Rede Nacional de Vigilância de Morbidade Materna Grave” (RNVMMG). A Rede contou com a participação de maternidades de todas as regiões do Brasil (Amazonas, Ceará, São Paulo, Pernambuco, Goiás, Minas Gerais, Paraná, Paraíba, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul, Pernambuco, Bahia e Maranhão) (20).

O objetivo do presente estudo é comparar as características socioeconômicas, a dificuldade de acesso, o manejo clínico e o seguimento das gestantes que evoluíram para eclâmpsia nos 27 centros estudados e a relação dos mesmos com os desfechos clínicos desfavoráveis: MM e NM.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Conhecer a prevalência de desfecho materno grave (DMG= near miss e morte materna), características maternas, acesso aos serviços de saúde, resultados maternos e perinatais nos casos de eclâmpsia.

2.2. Objetivos específicos

- Identificar os indicadores de cuidado obstétrico e a prevalência de DMG para os casos de eclâmpsia.
- Estimar o risco de DMG por eclâmpsia segundo características maternas, sociodemográficas e antecedentes reprodutivos e clínicos.
- Estimar o risco de DMG por eclâmpsia segundo a qualidade do acesso aos serviços de saúde.
- Estimar o risco de DMG por eclâmpsia segundo presença de complicações associadas.
- Conhecer a idade gestacional ao parto, tipo de parto e resultados perinatais nos casos de DMG por eclâmpsia.

3. Sujeitos e Método

3.1. Desenho do estudo

Esta é uma análise secundária dos dados gerados pela Rede Nacional de Vigilância da Morbidade Materna Grave (20), estudo multicêntrico de corte transversal, realizado em 27 maternidades de referência das cinco macrorregiões brasileiras, no período de um ano.

Os dados foram coletados manualmente em formulários específicos (Anexo 3) e posteriormente digitados na plataforma *OpenClinica*[®]. Foram incluídas no estudo original todas as mulheres admitidas nos 27 centros de estudo que apresentaram CPAV, NM ou MM, segundo avaliação dos prontuários após alta. Durante o período de um ano, 6706 mulheres com distúrbios hipertensivos foram identificadas na RNVMMG; destas foram selecionadas as 426 admitidas ou que evoluíram com eclâmpsia durante a internação.

Os casos foram classificados segundo os critérios da OMS em CPAV e NM/MM.(11,12).Realizou-se análise bivariada pelo cálculo das razões de prevalência (RP) e seus respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%,

ajustados pelo efeito conglomerado e análise múltipla por regressão de Poisson e adotado o nível de significância de 0,05%.

3.2. Tamanho Amostral

O tamanho amostral do estudo original foi calculado com base na prevalência de 8 casos de NM para cada 1000 nascidos vivos(14), uma razão de morte materna de 140 para cada 100.000nascidos vivos. Como resultado, aproximadamente 75.000 partos deveriam ser supervisionados para obter-se aproximadamente 600 casos de NM e 100 MM. (22) Na RNMMG foram avaliados 82.388 partos.

Segundo cálculo amostral baseado em estudo realizado na Índia em 2000, são necessários 86 casos de morbidade materna grave (*near miss* e morte materna) por eclâmpsia para atingir o nível de significância de 5% e poder do teste (1-beta) de 90% (34, 51).

A amostra foi constituída por 426 casos de eclâmpsia e 86 casos de DMG por eclâmpsia dentre os selecionados em banco informatizado, sendo suficiente para o estudo em questão.

3.3. Definições e conceitos

3.3.1. Eclâmpsia

Convulsões tônico-clônicas generalizadas e/ou coma por manifestação do envolvimento cerebral na pré-eclâmpsia, não relacionada a qualquer outra condição patológica (30).

3.3.2. Distúrbio Hipertensivo Grave

Pré-eclâmpsia grave: presença de PA $\geq 160/110$ mmHg e ou sintomatologia associada a envolvimento de órgãos-alvo e/ou proteinúria de 24h $\geq 2,0$ g / fita urinária $\geq 2+$ associado a um dos seguintes sinais e sintomas: Oligúria (< 30 ml/h por 2 horas); Distúrbios visuais (borramento visual ou escotomas cintilantes) e cefaleia; Epigastralgia / dor em quadrante superior direito do abdome; Trombocitopenia (menor que 100.000 plaquetas/mm³); Edema pulmonar (acúmulo anormal de líquido nos pulmões).

Hipertensão grave: nível pressórico $\geq 160 \times 110$ mm de Hg ou pico hipertensivo de qualquer valor, porém associado a sintomas ou sinais de lesão de órgão-alvo como cefaleia intensa, edema de papila, alterações visuais, precordialgia, alterações do nível de consciência ou necessidade do uso de drogas hipotensoras intravenosas para controle dos níveis pressóricos e/ou sintomas.

HELLP síndrome: presença de pelo menos um dos critérios: hemólise (esfregaço periférico anormal, esquizócitos, aumento de DHL ≥ 600 U/L, aumento de bilirrubina total $\geq 1,2$ mg/dl), elevação de enzimas hepáticas (ou aumento isolado de TGO ≥ 70 U/l) e plaquetopenia (< 100.000 /mm³). Deverão ser referidos como HELLP os casos de HELLP parcial, que são aqueles em que pelo menos um dos critérios diagnósticos está presente, e a condução do caso clínico foi norteadada a partir desse diagnóstico.

Eclâmpsia: já definida.

3.3.3. Critérios de Near miss Materno(OMS)

A presença de 1 ou mais critérios clínicos e/ou laboratoriais e/ou de manejo definem um caso de *near miss*.

▪ Critérios Clínicos

- *Gasping*: padrão respiratório terminal e com respiração ruidosa.
- Cianose.
- Frequência respiratória > 40 ou < 6 imp.
- Choque: hipotensão grave persistente (PA sistólica < 90 mmHg por ≥60 minutos com FC ≥ 120 bpm) apesar de reposição volêmica agressiva (> 2 litros).
- Oligúria não responsiva a fluidos e diuréticos: débito urinário < 30 ml/h durante 4 horas ou < 400 ml/24h.
- Distúrbios de coagulação: segundo o teste de coagulação à beira do leito segundo instruções: (1) Coletado 2ml de sangue venoso em um tubo seco de vidro (cerca de 10 mm x 75 mm); (2) segura-se o tubo para mantê-lo aquecido (+ 37 ° C), (3) Após 4 minutos, inclina-se o tubo lentamente para ver se há formação de coágulo. Novamente inclina-se o tubo a cada minuto até que o sangue coagule e o tubo possa ser girado de cabeça para baixo; (4) A não formação de um coágulo após 7 minutos ou a formação de um coágulo frágil, que se rompe facilmente, sugere coagulopatia, ou ausência de coagulação de acessos venosos após 7-10 minutos.
- Perda de consciência: profunda alteração do estado mental que envolve a completa ou quase completa falta de resposta a

estímulos externos. Definida como uma Escala de Coma Glasgow <10 (coma moderado ou grave) ≥ 12 horas.

- AVC: déficit neurológico de causa vascular cerebral que persiste após 24 horas ou é interrompido pela morte dentro de 24 horas.
- Perda de consciência e ausência de pulso/batimento cardíaco.
- Convulsão não-controlada: Condição na qual o cérebro está em um estado de permanente convulsão. Equivalente ao *status epilepticus*, normalmente definido como uma convulsão contínua e ininterrupta que dura mais de 30 minutos, ou crises recorrentes sem recuperação da consciência entre as convulsões por mais de 30 minutos. Refratária, convulsão persistente.
- Icterícia na presença de P.E. ou eclâmpsia: amarelamento da pele, das escleras e de outros tecidos causado pelo excesso de bilirrubina circulante.

▪ Critérios Laboratoriais

- Saturação de O₂ <90% por ≥ 60 minutos.
- Relação PaO₂/FiO₂ < 200: Relação entre a saturação arterial de oxigênio (PaO₂) e a fração inspirada de oxigênio (FiO₂). A saturação arterial de oxigênio foi determinada pela realização da gasometria arterial. A fração inspirada de oxigênio pode variar de acordo com o paciente e foi gravada no momento da coleta de sangue para a gasometria. Podendo ser precisa (por exemplo, durante a ventilação mecânica, 0,21 -1,00) ou estimada: sem suplementação de oxigênio, 0,21; cateter nasal de oxigênio, 0,25; máscara facial de oxigênio, 0,25-1,0.
- Creatinina ≥ 300 µmol/l ou ≥ 3,5mg/dl.

- Bilirrubina $\geq 100\mu\text{mol/l}$ ou $>6\text{ mg/dl}$.
- $\text{pH} < 7,1$
- lactato > 5
- plaquetas < 50.000
- Perda de consciência e presença de glicose e corpos cetônicos na urina.

▪ **Critérios de Manejo**

- Uso contínuo de droga vasoativa: O uso contínuo de qualquer dose de dopamina, adrenalina e noradrenalina. No contexto da infusão de drogas vasoativas, refere-se à infusão contínua e ininterrupta de uma solução contendo um fármaco vasoativo. Ela opõe-se à injeção em bolus ou intermitente de um fármaco vasoativo.
- Histerectomia por infecção ou hemorragia.
- Transfusão de ≥ 5 unidades de concentrado de hemácias.
- Ventilação mecânica invasiva ≥ 60 minutos, não relacionada à anestesia.
- Diálise para falência renal aguda.
- Ressuscitação cardiopulmonar: procedimento de emergência médica para atendimento de parada cardíaca, incluindo compressões do tórax e ventilação pulmonar.

3.4. Variáveis

3.4.1. Variáveis dependentes

Consideradas para o desfecho materno em:

- Eclâmpsia sem Desfecho materno Grave

Eclâmpsia na ausência de NM ou morte materna.

- *Eclâmpsia com Desfecho Materno Grave*

Near Miss materno: Mulheres que sobrevivem às complicações durante a gestação, parto e puerpério após terem apresentado qualquer critério ou marcador clínico, laboratorial ou de manejo, que identifiquem falência/ disfunção orgânica.

Morte materna: Morte de uma mulher durante a gestação, parto ou até 42 dias após parto ou aborto. No presente estudo foi considerado o óbito acontecido somente durante a internação.

3.4.2. Variáveis independentes

Características maternas, sociodemográficas, reprodutivas, antecedentes clínicos, qualidade do acesso aos serviços de saúde.

- Idade (anos completos): categorizada para análise bivariada em ≤ 19 , de 20 a 34 ou ≥ 35 .
- Cor da pele: (conjunto de características socioculturais e fenotípicas, identificadas pela observação ou declaração da própria mulher):

categorizadas em branca (mulher de cor de pele branca ou parda de origem latino-americana) e outras (Negra: mulher de cor de pele preta ou parda de origem africana; Amarela: mulher de origem oriental-leste e sudeste asiático; Indígena: mulher com características da população nativa do país).

- Estado Marital (condição de convívio conjugal). Categorizada: com companheiro e sem companheiro.
- Escolaridade (anos de estudo declarados pela mulher). Categorizada: ensino fundamental completo e ensino maior que fundamental.
- Número de gestações (número total de gestações da mulher, inclusive gestações que terminaram em aborto, prenhez ectópica ou gestação molar, incluindo a gestação atual). Categorizada em: uma / duas ou mais.
- Antecedentes Mórbidos: condição ou doença diagnosticada antes da gravidez ou durante a mesma, porém com fator etiológico diferente da gestação. Categorizada em: presente ou ausente.
- Hipertensão arterial crônica: presença de pressão arterial (PA) $\geq 140 \times 90$ mmHg diagnosticada antes da 20ª semana de gestação, após duas medidas com intervalo mínimo de 4 horas, independente do uso de medicações. Categorizada em presente ou ausente.
- Adequação de pré-natal: número ideal de consultas realizadas pela grávida para cada idade gestacional, segundo recomendação da OMS. Categorizada em sim ou não.
- Admissão pós-parto: condição de admissão hospitalar, sendo considerada puérpera até o 42º dia após parto e não puérpera quando a admissão ocorreu durante a gestação. Considerou-se o pior desfecho a admissão no puerpério assumindo-se que a paciente foi transferida após o parto (por

provável falta de estrutura hospitalar) para manejo da complicação obstétrica. Categorizada em sim ou não.

- Internação em UTI (admissão em unidade de terapia intensiva durante o período de internação): categorizada em sim ou não.
- Utilização de Sulfato de Magnésio (não discriminado o momento da utilização): categorizada em sim ou não.
- Falta de medicação (ausência de sulfato de magnésio na referência original ou no transporte): categorizada em sim ou não.
- Monitorização inadequada (falta de vaga em UTI): categorizada em sim ou não.
- Dificuldade na transferência do caso: considerado “sim” quando houve impressão positiva pelos pesquisadores ou equipe assistente para o problema ou quando houve relato da ocorrência do problema no prontuário; considerado “não” quando de fato não houve indício de ocorrência de qualquer problema específico.
- Ausência de pessoal treinado: considerado “sim” quando houve impressão positiva pelos pesquisadores ou equipe assistente para o problema ou quando houve relato da ocorrência do problema no prontuário; considerado “não” quando de fato não houve indício de ocorrência de qualquer problema específico.
- Demora no diagnóstico, no tratamento e manejo inadequado: considerado “sim” quando houve impressão positiva pelos pesquisadores ou equipe assistente para o problema ou quando houve relato da ocorrência do problema no prontuário; considerado “não” quando de fato não houve indício de ocorrência de qualquer problema específico.

3.4.3. Variáveis de Controle

- Idade gestacional no parto: idade gestacional, em semanas, no momento do parto. Categorizada para análise bivariada entre prematuridade extrema (22 a 33 semanas) ou prematuridade tardia e termo (maior ou igual a 34 semanas).
- Tipo de parto: como foi ultimada a gestação. Categorizada em parto vaginal ou cesárea. Excluindo casos de aborto.
- Condição ao nascimento: condição do RN durante o período de internação. Categorizada em natimorto ou vivo.
- Peso ao nascer: peso do RN, em gramas, no momento do nascimento. Excluídos os casos de óbito fetal ou intraparto. Categorizados em <2500, ou >2500gr.
- Desfecho neonatal: Categorizados em permanência em UTI neonatal (internados e transferidos), óbito neonatal ou alta hospitalar. Excluídos os casos de óbito fetal ou intraparto.
- Apgar ao 5º minuto: avaliação da vitalidade neonatal ao momento do nascimento, segundo a escala de Apgar, no quinto minuto de vida. Excluídos os casos de óbito fetal ou intraparto. Categorizado para análise bivariada em < 6 e de 7 a 10.
- Morte perinatal: categorizados em sim: óbito fetal, intraparto ou neonatal (até 7 dias), ou não: vivo.

3.5. Seleção dos Sujeitos

A população do estudo foi formada por todas as mulheres internadas com diagnóstico de eclâmpsia. Para a definição dos desfechos maternos foram usados os critérios definidos pela OMS para desfecho materno grave (near miss e morte).

3.6. Coleta de Dados

Em cada centro, assistentes locais de pesquisa, denominados coordenador e investigador, após revisão diária dos prontuários das mulheres que tiveram alta ou morreram, separavam as de interesse para o estudo, ou seja: CPAV, NM e MM, sendo transcritos os dados para o formulário de coleta manual (Anexo 1). Para todos os sujeitos incluídos, os assistentes de pesquisa responderam as perguntas referentes à adequação da assistência e à ocorrência de demoras. Após coleta manual, os dados foram digitados em formulários eletrônicos abrigados na plataforma eletrônica *OpenClinica*[®]. O link para o site esteve disponível em www.caism.unicamp.br.

Os investigadores das instituições participantes informavam mensalmente o número de partos e nascidos vivos ocorridos no mês anterior.

Todas as informações referentes ao uso da internet, preenchimento de formulários (manual e eletrônico), acesso ao banco de dados particular de cada centro, padronização das definições diagnósticas, entre outras, estavam disponíveis no manual de operações.

O banco de dados da RMMG foi analisado pelas pesquisadoras principais deste trabalho e foram selecionados os casos de eclâmpsia para posterior avaliação de todas as variáveis que poderiam se relacionar com os desfechos NM e MM por eclâmpsia.

3.7. Controle de qualidade

O banco de dados da Rede foi alimentado com informações retiradas dos prontuários e dos cartões de pré-natal, repassados para o formulário de coleta manual pelos coordenadores e investigadores locais e transcritos para os formulários eletrônicos. O processo de seleção de casos e preenchimento obedeceu a um Manual de Operações. Um primeiro controle de qualidade da coleta dos dados foi realizado pelos investigadores locais, antes e durante a digitação eletrônica das fichas, para identificação de possíveis incongruências.

O segundo controle de qualidade foi realizado através de visitas às instituições participantes, por um dos pesquisadores principais da Rede. Nestas visitas foram verificadas a compatibilidade entre os registros arquivados nas fichas manuais e eletrônicas e prontuários dos sujeitos de pesquisa. Para tal, foram selecionados aleatoriamente alguns casos.

O terceiro controle de qualidade foi realizado por aplicação de consistência lógica e revisão do banco pelos pesquisadores principais.

3.8. Processamento e Análise de dados

As mulheres com eclâmpsia foram classificadas, segundo o desfecho da internação, em condições potencialmente ameaçadoras da vida (CPAV), near miss materno (NM) e morte materna (MM), de acordo com os critérios de disfunção/falência orgânica, estabelecidos pela OMS.

Foi realizada análise bivariada para identificação de fatores associados com os desfechos através do cálculo das razões de prevalência (RP) e seus respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%, ajustados pelo efeito do conglomerado (maternidades ou centros). Ao final, foi realizada análise múltipla por regressão de Poisson, também delineada por conglomerado. O nível de confiança foi definido em 95% (nível de significância de 5%) e os softwares utilizados foram SPSS® versão 17 (SPSS, Chicago, IL, USA) e Stata® versão 7.0 (StataCorp, College Station, TX, USA).

3.9. Considerações éticas

Este estudo é uma análise secundária da “Rede Nacional de Vigilância de Morbidade Materna Grave” (RNVMMG). Todos os dados obtidos foram através do banco de dados do estudo principal.

Na RNVMMG foram seguidos todos os princípios que regulamentam as pesquisas em seres humanos definidos pelo Conselho Nacional de Saúde (Resolução 196/96). Dispensou-se o Termo de Consentimento Informado, visto que os dados foram colhidos em prontuários na pós-alta hospitalar e nenhum contato ter sido realizado com os sujeitos de pesquisa. O estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética locais e pelo Comitê Nacional de Ética em pesquisa em seres Humanos- CEP: nº 097/2009 (Anexo 1).

4. Publicação

To: Juliana Camargo Giordano <jccgiordano@gmail.com>

22 Oct 2013

Dear Mrs. Giordano,

The PDF for your submission, "The burden of eclampsia: results from a multicenter study on surveillance of severe maternal morbidity in Brazil" is ready for viewing.

If you have not already approved the submission online, please go to <http://epid.edmgr.com/> to approve your submission. [NOTE: If the Editorial Office has placed your submission into Editorial Manager, this has been done on your behalf.]

Your username is: jccgiordano
Your password is: giordano247

Your submission must be approved in order to complete the submission process and send the manuscript to the journal editorial office.

Please view the submission before approving it to be certain that your submission remains free of any errors.

Thank you for your time and patience.

Epidemiology

The burden of eclampsia: results from a multicenter study on surveillance of severe maternal morbidity in Brazil

Juliana C Giordano*¹

Mary A Parpinelli¹

Jose G Cecatti^{1,2}

Samira M Haddad¹

Maria L Costa¹

Fernanda G Surita¹

Joao L Pinto-Silva¹

Maria H Sousa²

¹ Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medical Sciences, State University of Campinas- UNICAMP, Campinas, SP, Brazil.

² Center for Studies on Reproductive Health of Campinas (CEMICAMP), Campinas, Brazil.

*Corresponding author:

Juliana Camargo Giordano

Department of Obstetrics & Gynecology, State University of Campinas

R. Alexander Fleming, 101, 13083-881, Campinas-SP, Brazil.

Telephone: +55-19-35219482, FAX: +55-19-35219304

E-mail: jccgiordano@gmail.com

Abstract

Background: Maternal mortality (MM) is a core indicator of disparities in women's rights. The study of Near Miss cases is strategic to identifying the breakdowns in obstetrical care. MM and occurrence of eclampsia are rare events. We aim to assess the obstetric care indicators and main predictors for severe maternal outcome from eclampsia (SMO: maternal death plus maternal near miss). **Methods:** Secondary analysis of a multicenter, cross-sectional study, including 27 centers from all geographic regions of Brazil, from 2009 to 2010. 426 cases of eclampsia were identified and classified according to the outcomes: SMO and non-SMO. We classified facilities as coming from low- and high-income regions and calculated WHO's obstetric care indicators. SPSS[®] and Stata[®] softwares were used to calculate prevalence ratios (PR) and respective 95% confidence interval (CI) to study i. Maternal characteristics, ii. Clinical and obstetrical history, and iii. Access to health services as predictors for SMO, subsequently correlating them with the corresponding perinatal outcomes, also applying multiple regression analysis (adjusted for cluster effect). **Results:** Prevalence of and mortality indexes for eclampsia in higher and lower income regions were 0.8%/ 0.2% and 8.1%/ 22%, respectively. Difficulties in access to health care showed that ICU admission (_{adj}PR 3.61; 95%CI 1.77-7.35) and inadequate monitoring (_{adj}PR 2.31; 95%CI 1.48-3.59) were associated with SMO. **Conclusions:** Morbidity and mortality associated with eclampsia were high in Brazil, especially in lower income regions. Promoting quality maternal health care and improving the availability of obstetric emergency care are essential actions to relieve the burden of eclampsia.

Background

Eclampsia is a rare, however potentially life-threatening complication of the hypertensive disorders (HD) of pregnancy, accountable for large numbers in morbidity and deaths among women of reproductive age and their offspring.¹⁻⁴ The estimate of incidence and the burden of eclampsia is still a challenging pursuit worldwide; currently only 7 countries have national data on the topic.⁵ A systematic review on preeclampsia (PE) and eclampsia, performed in 2013, indicated that the crude incidence of eclampsia fluctuates from 0 to 0.1 % in Europe and up to 4% in Nigeria; Brazilian studies showed a 0.6% incidence.^{5,6} Nonetheless, 94.6% of the data were collected in the USA, highlighting a marked regionalization bias and, therefore, the need for more studies, especially in low- and middle-income countries (LMIC).^{5,7}

The case fatality rate (number of deaths/ number of cases) of eclampsia ranges from 0 -1.8% in high-income countries up to 17.7% in India, emphasizing a huge gap in the quality of maternal health care according to social and economic patterns.⁸ Over a one-year period, the Swedish Medical Birth Register identified no maternal death due to eclampsia, whilst in India, in the same period, only one hospital reported 11 eclampsia-related deaths.⁸⁻¹⁰

Reducing maternal mortality (MM) by three quarters is one of the United Nations' Millennium Development Goals.¹¹ Nearly the totality of women who die from pregnancy-related causes comes from LMIC.^{2, 3} According to the Brazilian Ministry of Health, there has been a substantial reduction of maternal deaths (MD) in the country from 1990 to 2010, i.e., a decrease from 141 to 62 deaths for 100,000 live births (LB).¹² Nevertheless, in order to achieve the MDG5 by 2015, Brazil would have to halve this number, what seems to be a very difficult mission to pursue.

Recently, the World Health Organization (WHO) defined the presence of organ dysfunction or failure during pregnancy, childbirth or postpartum as maternal near miss (NM). A woman who fulfills one of the clinical, laboratory or management criteria established by WHO is a NM case. From a theoretical perspective, the NM cases should be as similar to maternal deaths as possible.¹³⁻¹⁷

Childbirth care in LMIC is usually associated with difficult access to adequate maternity services.^{2-3,7} In Brazil, although 98% of pregnant women do deliver their babies in hospitals, a large number of these facilities are not well equipped to deal with pregnancy-related complications. The shortage of intensive care units (ICU) to where such women can be transferred is still a worrying reality in several settings.¹²

MM is amongst the worst-performing health indicators in resource-poor settings. In absolute numbers, both maternal mortality and the occurrence of eclampsia are rare events.^{2-3,16-17} The only Brazilian national data on eclampsia is the total number of deaths, 167 cases in 2010, with a maternal mortality ratio (MMR) of 5.83.¹⁸ It is with the intent of filling this epidemiological gap that our study aims to assess the obstetric care indicators and main predictors for severe maternal outcomes from eclampsia (SMO: maternal death plus maternal near miss).

Methods

Our study is a secondary analysis of The Brazilian Network for Surveillance of Severe Maternal Morbidity Study. The purpose of this network was to identify cases of severe maternal morbidity/near miss, using the criteria recently established by WHO to characterize these conditions.¹⁶ According to this definition, a maternal near miss case is a woman who experienced a very serious complication during pregnancy and as a

consequence almost died, surviving at least until the 42nd day after childbirth. The methods of the Brazilian Network have already been described in details elsewhere.^{19, 20}

Briefly, it was a cross-sectional multicenter study conducted from July 2009 to June 2010, involving 27 hospitals from all different regions of Brazil, excluding the Federal District. From those 27 centers, 95% of cases were insured by SUS, the Brazilian publicly funded health system. Brazil is geographically divided into 5 different regions and one Federal District: North (N), Northeast (NE), Midwest (MW), South (S) and Southeast (SE). We assembled these regions into 2 major groups, according to their 2000 human development index (HDI).²¹ According to this definition, S and SE were high HDI regions and N, NE and MD were low HDI regions. We then calculated the indicators proposed by WHO to monitor the quality of obstetric care using maternal near miss and maternal death cases with eclampsia.¹⁶

During this period, out of the 9,555 women who were diagnosed with severe maternal complications, 6,706 presented with severe hypertensive disorders and 426 were admitted with, or developed, eclampsia during hospitalization. Eclampsia was identified by the occurrence of tonic-clonic seizures - including seizures and coma - that occurred during pregnancy, delivery or puerperium and that were not related to preexisting organic brain disorders.¹

Main Outcomes

Maternal outcomes for eclampsia during pregnancy, childbirth or puerperium were considered in two different groups:

Non-Severe Maternal Outcome (non-SMO): all cases of eclampsia in the absence of organ failure/dysfunction were classified as non-SMO; this is the comparison group.

SMO (Severe maternal outcome): all cases of maternal death or maternal near miss.

- *Maternal Near Miss (NM)*: cases that fulfilled at least one of the clinical, laboratory or management criteria representing life-threatening conditions (i.e., organ failure/dysfunction) and who survived this condition. Box 1.
- *Maternal Death (MD)*: death during pregnancy or within 42 days post-partum, regardless length or site of pregnancy, from any cause related to or aggravated by the pregnancy or its management, yet not from accidental or incidental causes.

Covariates

Information on age, skin color, marital status, schooling and parity were analyzed as possible predictors of SMO from eclampsia, as they have already been identified in some studies as predictors for eclampsia.^{4,22-23}

Previous disease was defined as any pathological condition diagnosed before or during pregnancy, but not related to it. Chronic hypertension was defined as the presence of high blood pressure (BP) $\geq 140 \times 90$ mmHg diagnosed before the 20th week of pregnancy, after two measurements within a minimum interval of 4 hours, regardless of the use of medications.¹

We selected the most frequent associated complications during admission period: hemorrhage, HELLP syndrome, severe hypertension, pulmonary edema and severe sepsis. Coagulation disorders, shock, jaundice concomitantly with preeclampsia and cerebrovascular accident are part of the NM definition criteria, and were therefore excluded from the analysis because of their behavior as interacting variables.

The use of magnesium sulphate (MgSO_4) for the prevention and management of eclampsia was assessed as a dichotomous variable (use and non-use).

Post-partum admission was regarded as a worse outcome, based upon the assumption that the eclamptic women who were admitted after giving birth had to be transferred to a health center capable of delivering a better care. Bearing in mind that not all the Brazilian health facilities caring for pregnant women are equipped with an ICU or have an ICU bed promptly available (most ICUs operate at their full capacity at any given time), we had to assume that only the most complicated cases of eclampsia were admitted to ICU. In addition to this inference, ICU availability was also assessed by the variable “inadequate monitoring”, translated into availability or not of ICU care.

Our study had local coordinators who were trained to gather accurate information from both health care providers involved with the care at its initial phases and from medical records, aiming to address as many aspects of care as possible. We classified and defined the variables “lack of drug”, “inadequate monitoring”, “delay for transfer”, “lack of staff”, “diagnosis delay”, “treatment opportunity” and “inadequate management” to evaluate the access to obstetric emergency care.

We finally analyzed the perinatal outcomes and mode of delivery in SMO cases. The variables were defined as follows: i. Cut-off point for gestational age at delivery, determined by clinical criteria (less than 33 weeks and ≥ 34 weeks); ii. Mode of delivery, listed as cesarean section or vaginal birth; iii. Perinatal outcome (stillbirth or live birth); iv. Birth weight (<2500 or ≥ 2500 grams); v. Neonatal outcome (defined as neonatal ICU admission, neonatal death, i.e., death until 28 days of life, or hospital discharge); vi. Fifth minute Apgar score (<7 and from 7 to 10 indicates, respectively

low and high vitality score at birth) and vii. Perinatal death (stillbirth plus neonatal death < 7 days).

Statistical Analysis

Bivariate analysis was performed to identify factors (predictors) associated with SMO (maternal NM or MD) by estimating prevalence ratios (PR) and their respective 95% confidence intervals (CI), adjusted for cluster effect (maternal hospital or centers).

²⁴ Access to health care facilities, maternal characteristics, complications and procedures related to and/or used for management of eclampsia, other than those already used for NM case definition according to the WHO criteria, were described comparatively among women from both groups, with differences assessed by a Chi-square test. Additionally the hazard of perinatal outcomes including the mode of delivery was also estimated for women who progressed towards an SMO, with adjusted PR and their respective 95% confidence interval (CI). Finally, Poisson multiple regression analysis was performed in 321 cases in which all variables were available and adjusted by cluster and all other predictors. The primary sampling units of our study were the health care facilities and therefore it was necessary to adjust the analysis by the cluster effect. ²⁵ The softwares used for the analysis were SPSS[®] version 17 (SPSS, Chicago, IL, USA) and Stata[®] version 7.0 (StataCorp, College Station, TX, USA).

Quality Control

The network database was fed with information extracted from the medical records, transcribed manually onto the data collection form by local investigators and later on transferred to the electronic forms. The technical

procedures for case selection and accurate form filling were detailed explained in the respective manual of operation. Local study coordinators performed systematic quality control of data, so that possible incongruences could be identified. One of the investigators from the coordinating center visited the institutions taking part of this study, aiming to verify the consistency of the information retrieved from both manually- and electronically-filled collection forms in light of the case reports of the study subject, randomly selecting such cases. The final quality control was performed by the application of logical consistency and review of database.

Ethical Considerations

This study is a secondary analysis; all records were obtained through the database of the main study. We followed all the principles that regulate research on human beings defined by the Brazilian Health Council, as well as the Declaration of Helsinki. There was no need for an Informed Consent Form, since data were collected from medical records post-discharge or post-mortem and no contact occurred with the subjects. Local IRBs and the National Committee of Ethics in Research approved the study, under the letter of approval 097/2009.

Results

In the one-year study period, there were 82,388 women admitted to the 27 maternity hospitals participating in the study; these women gave birth to 82,144 live births (LB). 9,555 women presented pregnancy-related severe complications and met the study inclusion criteria. Out of this population, 910 women progressed to SMO (770

maternal NM and 140 maternal deaths); 20% of cases of eclampsia, 4% of cases of other severe hypertensive disorders (excluding eclampsia) and 17% of other morbidities (infectious and hemorrhagic disorders) developed SMO. Respectively, almost 4% of cases of eclampsia and other morbidities and 0,4% of cases of other severe hypertensive disorders died (Figure 1).

The total prevalence of eclampsia was 5.2 (per 1000 LB) and a specific MMR of 19.5 (per 100,000 LB). The total mortality index was 18.6%, 2.7 times higher in the Brazilian regions of lower HDI: 22.6% gathering the Midwest, Northeast and North regions, and 8.3% for South and Southeast regions (Table 1).

Approximately 70% of all eclamptic women were primiparous. The median age of the cases was 20 years of age, with the youngest being 13 and the eldest, 44 (data not showed in tables). Amongst the maternal characteristics, obstetric background and medical history, the only factors associated with the risk of SMO from eclampsia, were any previous disease and chronic hypertension (Table 2). Medical histories of any previous disease were present in 27% of the cases and almost doubled the risk of SMO (adjusted PR 1.86; CI 1.35-2.57) (Table 2).

Moreover, the adequacy of the prenatal care received, evaluated by the number of visits corrected for gestational age at birth, was appropriate in more than 67% of the total number of cases and the moment of hospital admission, if still during pregnancy (80%) or after giving birth (20%), showed no association with worse outcome amongst eclamptic women (Table 3).

Variables used to evaluate the access to health care demonstrated a robust association with the risk of SMO from eclampsia (Table 3). ICU admission (adjusted PR 4.70; 95%CI 2.81-7.84), inadequacies of monitoring (adjusted PR 2.94; 95%CI 2.13-

4.07); transfer delay (adjusted PR 2.32; 95%CI 1.33-4.05); lack of trained staff (adjusted PR 1.88; 95%CI 1.20-2.93); diagnosis delay (adjusted PR 2.29; 95%CI 1.42- 3.69), treatment opportunity (adjusted PR 2.27; 95%CI 1.48-3.46) and inadequate management of the case (adjusted PR 1.86; 95%CI 1.33-2.60) led to a two- to four-fold increased in the risk of SMO. Poisson multiple regression analyses confirmed admission to ICU and lack of ICU care as the main independent predictors for SMO (Table 4).

All complications of pregnancy were strongly associated with increased risk of SMO (data not presented in tables), despite the fact that only severe sepsis, on the multiple regression analysis, predicted SMO (adjusted PR 2.75; 95%CI 1.35- 5.61). (Table 5). Nevertheless, the incidence of such complications among eclamptic women was not similar, fluctuating from 1% (pulmonary edema) to 12% (HELLP). (Data not presented in tables).

Gestational age at delivery reached a median of 36 weeks, fluctuating from 22 to 42 weeks; birth weight implied a median of 2.410 grams, ranging from 520 to 4.900 grams (data not presented in tables) and C-section accounted for 88% of all deliveries. Perinatal outcomes were also substantially worse in the SMO group: stillbirth (adjusted PR 2.34, 95%CI 1.29-4.24), neonatal ICU admission (adjusted PR 1.84; 95%CI 1.09-3.10), neonatal death (adjusted PR 2.68; 95%CI 1.21-5.91), low 5-min Apgar score (adjusted PR 2.87; 95%CI 1.79-4.62) and perinatal death (adjusted PR 2.3; 95%CI 1.45-3.65) (Table 5).

Discussion

Our study presents an overview of the clinical morbidities and the access to health care for women with eclampsia in obstetric units in the five geographical

Brazilian regions. These results confirm a prevalence of SMO for eclampsia five times higher than for severe hypertensive disorders of pregnancy group (excluding cases of eclampsia). In fact, eclampsia is a major cause of morbidity and death in this group. Multiple regression analysis pointed out that the lack of emergency care facilities in obstetric units are predictors of worse outcomes among women with eclampsia. In addition, any previous disease and severe sepsis were also main predictors of SMO from eclampsia. The higher risk of dying found when ICU admission was present shows that probably there was a pre-selection of most severe cases towards admission to ICU, and the already well-known shortage of ICU beds in many Brazilian health care facilities has a major impact on this result.²⁶

Three quarters of the Brazilian population are insured by SUS, the Brazilian publicly funded health system, and the remaining one quarter relies on the insurance and/or private health sector. The only center included in the Brazilian Network that provides care exclusively to high-income private patients did not have any case of eclampsia over this one-year period.

Our research has several strengths, including i. a broad geographical distribution of the participating centers, assuring the representativeness of all regions (with 55.6% LB from the South and Southeast, and 48.4% from the North, Northeast, and Midwest); ii. a rigorous three-step check for control of data quality, as described, and iii. a large sample size due to the eligibility of many of the cases. We found a proportion of 9.5% of SMO for eclampsia among the 910 cases of SMO from the network, very close to that found by the WHO Multicountry Survey (9.6%) undertaken in 29 countries and 357 health facilities, recently published.²⁷

Figure 1 demonstrates that SMO was present in 20% of cases of eclampsia and was responsible for the majority of SMO in the severe hypertensive disorders group. One of our study's strengths is the design of a severity scale over which eclampsia cases can be () split into two groups. This provides a clear view of the main predictors of worse outcomes. In other words, even though eclampsia is a rare event, the percentage of life threatening complications or death due to it is still extremely high in our population.

Notwithstanding the well-established association between occurrence of eclampsia and maternal characteristics such as age, ethnicity, marital status, years of education and parity, our findings did not identify the same patterns when assessing the risk of SMO from eclampsia.^{4,22-23} One possible hypothesis is that no matter how robust the association between the occurrence of eclampsia and low Human Development Index (HDI) and its indicators (e.g., low schooling and income) is, once a woman seizures, the outcomes mainly rely on proper and timely care, irrespective of the social and economic background characteristics.

All associated complications (hemorrhage, HELLP syndrome, severe hypertension, pulmonary edema and sepsis) were associated with SMO. Taking into account the fact that his study had a cross-sectional design, the time of MgSO₄ use was not reported and that is the reason why our study could only assess use and non-use. Being MgSO₄ a key drug to prevent seizures in situations of severe preeclampsia, we can make the inference that its use on the study population was almost always delayed or inappropriate, as all the included cases had seizures.^{28,29}

Fourteen women (3%) did not receive MgSO₄ at all, which is noteworthy, considering it is a low-cost, effective, life-saving and well-known drug. Our study,

however, did not find a significantly increased risk of SMO from eclampsia in cases to whom MgSO_4 was not administered. The remaining 97% of cases in our study were prescribed MgSO_4 at any given time, what is a remarkably high figure, especially when compared to the finding of 89% MgSO_4 use reported in the recently published WHO Multicountry Survey that evaluated 29 different LMIC countries.²⁷ Only 8% of the cases were reported as having no access to the drug in any given time before or after delivery.

We found a 5-fold increase in the risk of SMO among our population with eclampsia, mostly as a consequence of delays in diagnosis, inadequate management, lack of well-trained staff, lack of intensive care unit and delay in transportation. The 3-fold higher risk of SMO in women that had difficulties in accessing the obstetric ICU corroborates other findings that had already pointed to the need for staff training and better infrastructure for maternal facilities and obstetric ICUs for the deliver of prompt and adequate care to severe obstetric complications.^{26,28}

To the best of our knowledge there are no published findings concerning perinatal outcomes from two different groups of severity (SMO and non-SMO) of eclampsia, making comparisons difficult to be established. We found a 10% total prevalence of perinatal mortality among cases of eclampsia. According to a recent systematic review, a Nigerian study presenting perinatal outcomes in eclampsia treated with MgSO_4 found 30% incidence of perinatal mortality, and a British one, 6%. Considering the 97% use of magnesium sulphate in our cases, we could argue that our perinatal mortality amongst cases of eclampsia is more similar to that of the UK than to that of Nigeria.^{30,31}

Regarding the possible limitations of our study, our database cannot be understood as representative of the whole Brazilian population. However it had a

multicenter cross sectional design and an appropriate sample size. Secondly, some maternal characteristics are challenging to evaluate, for instance, numbers on skin color and years of education were missing in approximately a third of the database, marital status in a fifth - yet those variables did not appear as predictors of SMO. At the same time, the key variables that predicted maternal SMO had less than 10% of missing data. One of the particularities of studying NM cases is the possibility to interview women after life-threatening events, thus identifying breakdowns in health systems.¹⁶ In our study no interviews were undertaken however, but we developed a structured form and trained investigators to gather information on access to care not only from medical records, but also from hospital staff, and we included an open variable that could be used to describe a randomly peculiar characteristic that could not have been contemplated by the form. By doing that, we hope to have been able to include insights on health systems problems. As examples we could quote: “after C-section in Cabedelo city patient was transferred to state capital Joao Pessoa (25 km) for ICU admission at 7 pm, and died after several seizures at 9 pm”; or “MgSO₄ administered after C-section, patient had other seizure after procedure.”

In conclusion, improvements in social and educational structures alone will probably not lead to the needed changes on time for the Millennium Development Goal number 5 to be achieved by 2015. Our findings point out clearly that lower income regions in Brazil have a worse performance in all obstetric care indicators among women with eclampsia. The strengthening of health systems might be a possible strategy to reduce morbidity and deaths in women of reproductive age and their offspring.^{28,32} It is known that social and economic determinants are associated with higher maternal and perinatal mortality.^{3,30} Waiting for changes in those patterns in order to get better

obstetric and perinatal outcomes might not be the faster route to reduce SMO due to eclampsia. Instead, qualifying emergency obstetric health care by promoting continued staff training and increasing the number of well-equipped health care facilities (especially obstetric ICU beds) are a more plausible and expedient pathway not only for Brazil, but also for all other LMIC and emerging nations who endeavor to relieve the burden of eclampsia.

Disclosure of interests

The authors declare no conflicts of interests.

Acknowledgements

The study was financially supported by CNPq/DECIT (The National Research Council and the Department of Science and Technology of the Brazilian Ministry of Health), grant number 402702/2008-5. The authors also acknowledge the contribution of the **Brazilian Network for the Surveillance of Severe Maternal Morbidity Group**: João P Souza, Rodolfo C Pacagnella, Rodrigo S. Camargo, Vilma Zotareli, Lúcio T. Gurgel, Lale Say, Robert C Pattinson, Marilza V Rudge, Iracema M Calderon, Maria V Bahamondes, Danielly S Santana, Simone P Gonçalves, Eliana M Amaral, Olímpio B Moraes Filho, Simone A Carvalho, Francisco E Feitosa, George N Chaves, Ione R Brum, Gloria C Saint'Ynes, Carlos A Menezes, Patricia N Santos, Everardo M Guanabara, Elson J Almeida Jr, Joaquim L Moreira, Maria R Sousa, Frederico A Peret, Liv B Paula, Luiza E Schmaltz, Cleire Pessoni, Leila Katz, Adriana Bione, Antonio C Barbosa Lima, Edilberto A Rocha Filho, Melania M Amorim, Debora Leite, Ivelyne Radaci, Marilia G Martins, Frederico Barroso, Fernando C Oliveira Jr, Denis J

Nascimento, Cláudio S Paiva, Moises D Lima, Djacyr M Freire, Roger D Rohloff, Simone M Rodrigues, Sergio M Costa, Lucia C Pfitscher, Adriana G Luz, Daniela Guimaraes, Gustavo Lobato, Marcos Nakamura-Pereira, Eduardo Cordioli, Alessandra Peterossi, Cynthia D Perez, Jose C Peraçoli, Roberto A Costa, Nelson L Maia Filho, Jacinta P Matias, Silvana M Quintana, Elaine C Moises, Fátima A Lotufo, Luiz E Carvalho, Carla B Andreucci, Márcia M Aquino, Maria H Ohnuma, Rosiane Mattar and Felipe F Campanharo.

Contribution to authorship

The idea of the study and its specific analytic approach arose in a group discussion amongst all the authors. The analysis were planned and performed by JCG, MAP and MHS. The first version of the manuscript was drafted by JCG and MAP, and then complemented with suggestions from all the others and mainly from JGC, MLC, FGS and JLP. All authors contributed to the development of the study protocol and approved the final version of the manuscript.

References

1. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 183(1):S1-S22.
2. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009; 33(3):130-7.
3. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet.* 2006; 367(9516):1066-74.

4. Fong A, Chau CT, Pan D, Ogunyemi DA. Clinical morbidities, trends, and demographics of eclampsia: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209: (3):229.e1-7.
5. Abalos E, Cuesta C, Grosso A, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol*. 2013; 170(1):1-7.
6. Souza JP, Cecatti JG, Parpinelli MA, Sousa MH, Lago TG, Pacagnella RC, et al. Maternal morbidity and near miss in the community: findings from the 2006 Brazilian demographic health survey. *BJOG*. 2010;117(13):1586-92.
7. Firoz T, Sanghvi H, Meriaudi M, von Dadelszen P. Pre-eclampsia in low and middle income countries. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011; 25(4):537-48.
8. Ronsmans C, Campbell O. Quantifying the fall in mortality associated with interventions related to hypertensive diseases of pregnancy. *BMC Public Health*. 2011; 11 Suppl 3:S8.
9. Kullberg G, Lindeberg S, Hanson U. Eclampsia in Sweden. *Hypertens Pregnancy*. 2002; 21(1):13-21.
10. Khosla AH, Dahiya K, Sangwan K. Maternal mortality and 'near-miss' in rural north India. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000; 68(2):163-4.
11. United Nation 2013. Millennium Development Goals, Available from <http://www.un.org/millenniumgoals/maternal.shtml>. Accessed June 10th, 2013.
12. Brasil. Presidência da República [Internet]. Objetivos de desenvolvimento do milênio: relatório nacional de acompanhamento. Brasília (DF): IPEA; 2010. Accessed June 14th, 2013. Available from: <<http://mds.gov.br/bolsafamilia/arquivos/relatorio-nacional-de-acompanhamento.pdf/download>>

13. Mantel GD, Buchmann E, Rees H, Pattinson RC. Severe acute maternal morbidity: a pilot study of a definition for a near-miss. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998; 105(9):985-90.
14. Waterstone M, Bewley S, Wolfe C. Incidence and predictors of severe obstetric morbidity: case-control study. *BMJ.* 2001; 322(7294):1089-93; discussion 93-4.
15. Pattinson R, Say L, Souza JP, Broek Nv, Rooney C, WHO Working Group on Maternal Mortality and Morbidity Classifications. WHO maternal death and near-miss classifications. *Bull World Health Organ.* 2009; 87(10):734.
16. Say L, Souza JP, Pattinson RC, WHO working group on Maternal Mortality and Morbidity classifications: Maternal near miss-towards a standard tool for monitoring quality of maternal health care. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009; 23(3):287-96.
17. Sousa MH, Cecatti JG, Hardy EE, Serruya SJ. Severe maternal morbidity (near miss) as a sentinel event of maternal death. An attempt to use routine data for surveillance. *Reprod Health.* 2008; 5:6.
18. DATASUS. [Information on health. Vital statistics]. Available at: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205&VObj=http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinasc/cnv/nv>. Accessed August 15th, 2013.
19. Cecatti JG, Souza JP, Parpinelli MA, Haddad SM, Camargo RS, Pacagnella RC et al. Brazilian Network for the surveillance of maternal potentially life-threatening morbidity and maternal near-miss and a multievaluation of their long term consequences. *Reprod Health.* 2009; 6:15.
20. Haddad SM, Cecatti JG, Parpinelli MA, Souza JP, Costa ML, Sousa MH, et al. From planning to practice: building the national network for the Surveillance of Severe Maternal Morbidity. *BMC Public Health.* 2011; 11:283.

21. PNUD, Brasil. Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento. Available at <http://www.pnud.org.br/atlas/ranking/Ranking-IDHM-UF-2010.aspx>. Accessed Sep 10th, 2013.
22. Morikawa M, Cho K, Yamada T, Yamada T, Sato S, Minakami H. Risk factors for eclampsia in Japan between 2005 and 2009. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012; 117(1):66-8.
23. Knight M. Eclampsia in the United Kingdom 2005. *BJOG*. 2007; 114(9):1072-8.
24. Haddad SM, Sousa MH, Cecatti JG, Parpinelli MA, Costa ML, Souza JP; Brazilian Network for Surveillance of Severe Maternal Morbidity Group. Intraclass correlation coefficients in the Brazilian Network for Surveillance of Severe Maternal Morbidity study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2012;12:101.
25. Donne A, Klar N. Methods for comparing event rates in intervention studies when the unit of allocation is a cluster. *Am J Epidemiol*. 1994; 140(3):279-89.
26. Oliveira Neto AF, Parpinelli MA, Cecatti JG, Souza JP, Sousa MH. Factors associated with maternal death in women admitted to an intensive care unit with severe maternal morbidity. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009; 105(3):252-6.
27. Souza JP, Gülmezoglu AM, Vogel J, Carroli G, Lumbiganon P, Quresh Z, et al. Moving beyond essential interventions for reduction of maternal mortality (the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health): a cross-sectional study. *Lancet*. 2013; 381 (9879):1747-55.
28. Schutte J, Schuitemaker N, Van Roosmalen J, Steegers E on behalf of the Dutch Maternal Mortality Committee. Substandard care in maternal mortality due to hypertensive disease in pregnancy in the Netherlands. *BJOG* 2008; 115:732-736.

29. Duley L, Henderson-Smart DJ, Walker GJ, Chou D. Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia. *Cochrane Database Sys Rev.*, 2010.
30. Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal Mortality from Preclampsia/Eclampsia. *Semin Perinatology* 2012; 36:56-59.
31. McDonald SD, Lutsiv O, Dzaja N, Duley L. A systematic review of maternal and infant outcomes following magnesium sulphate for pre-eclampsia/eclampsia in real-world use. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012; 118(2):90-6.
32. WHO. Evaluating the quality of care for severe pregnancy complications: The WHO near-miss approach for maternal health. Geneva: WHO, 2011.

Table 1. Obstetric care indicators for eclampsia to total of cases and according to the level of income from the Brazilian regions where the facilities are located

Obstetric Care Indicators	Regions LI N/NE/MW	Regions HI S/SE	Total
Maternal Near miss	48	22	70
Maternal Death	14	2	16
Live Births	39,747	42,397	82,144
SMO	62	24	86
NMM ratio/1000 LB	1.2	0.5	0.85
SMO ratio/1000 LB	1.55	0.56	1.04
NM: MD	3.4:1	11:1	4.35 :1
MDI (%)	22.6	8.33	18.6
Prevalence of eclampsia per 1000 LB	8.37	2.2	5.18

SMO= severe maternal outcome, NMM= Maternal Near miss, LB= live births, MDI= maternal death index (MDI=MD/MD+NM), LI: low income, HI: high income.

Table 2. Estimated risk of SMO for eclampsia according to maternal characteristics, obstetric background and medical history

Characteristics	SMO		Non-SMO		Adjusted PR	95 % CI
	n	%	n	%		
Age (years)						
≤ 19	33	38.4	168	49.4	0.73	0.42 – 1.28
20-34	45	52.3	155	45.6		
≥ 35	8	9.3	17	5.0	1.42	0.89 – 2.27
Ethnicity (a)						
Non white	34	59.6	142	62.0	0.92	0.56 – 1.53
White	23	40.4	87	38.0		
Marital Status (b)						
Without partner	23	39.7	131	47.1	0.78	0.52 – 1.17
With partner	35	60.3	147	52.9		
Schooling (c)						
Elementary	21	52.5	127	52.5	1.00	0.46 – 2.17
> Elementary	19	47.5	115	47.5		
Number of pregnancies (d)						
1	52	64.2	242	72.0	0.75	0.54- 1.05
>1	29	35.8	94	28.0		
Any previous disease (e)						
Yes	25	41.0	67	24.1	1.86	1.35 – 2.57
No	36	59.0	211	75.9		
Chronic hypertension (e)						
Yes	10	16.4	23	8.3	1.82	1.14 – 2.90
No	51	83.6	255	91.7		

SMO= severe maternal outcome (maternal near miss plus maternal death), PR: prevalence ratio, CI: confidence interval.*Missing data:(a) 140 cases, (b) 90 cases, (c) 144 cases, (d) 9 cases, (e) 87 cases. Values in bold mean they are significant.

Table 3. Estimated risk of SMO for eclampsia according to several characteristics concerning access to health care facilities

Characteristics	SMO		Non-SMO		Adjusted PR	95 % CI
	n	%	n	%		
PN adequacy (a)						
no	1	2.0	16	6.3	0.34	0.06 – 1.96
yes	49	98.0	237	93.7		
Post-partum Admission						
yes	22	25.6	60	17.6	1.44	0.97 – 2.15
no	64	74.4	280	82.4		
ICU admission						
yes	73	84.9	159	46.8	4.70	2.81 – 7.84
no	13	15.1	181	53.2		
MgSO₄ prescription						
no	5	5.8	9	2.6	1.82	0.79 – 4.20
yes	81	94.2	331	97.4		
Lack of drug (b)						
yes	9	11.7	24	7.7	0.83	0.83 – 2.45
no	68	88.3	288	92.3		
Inadequate Monitoring (b)						
yes	21	27.3	23	7.4	2.94	2.13 – 4.07
no	56	72.7	289	92.6		
Transfer delay (b)						
yes	12	16.2	18	5.7	2.32	1.33 – 4.05
no	62	83.8	297	94.3		
Lack of staff (b)						
yes	17	22.1	34	10.9	1.88	1.20 – 2.93
no	60	77.9	278	89.1		
Diagnosis delay (b)						
yes	19	25.7	32	10.2	2.29	1.42 – 3.69
no	55	74.3	283	89.8		
Treatment Opportunity (b)						
yes	24	32.4	44	14.0	2.27	1.48 – 3.46
no	50	67.6	271	86.0		
Inadequate management (b)						
yes	28	37.8	68	21.6	1.86	1.33 – 2.60
no	46	62.2	247	78.4		

SMO= severe maternal outcome (maternal near miss and maternal death), PR: prevalence ratio, CI: confidence interval, MgSO₄: magnesium sulphate. *Missing data: (a) 123 cases, (b) 37 cases.

Values in bold mean they are significant.

Table 4. Variables independently associated with severe maternal outcome by Poisson multiple regression analysis

Factors	Adjusted PR	95% CI	P
Inadequate Monitoring	2.31	1.48–3.59	0.001
ICU admission	3.61	1.77–7.35	0.001
Any previous disease	1.82	1.26–2.64	0.003
Severe Sepsis	2.75	1.35–5.61	0.007

* n = 321. Considering cluster design (center/hospital), PR: prevalence ratio, CI: confidence interval, ICU= intensive care unit.

Statistical model including variables: Age, ethnicity, marital status, schooling, number of pregnancies, any previous disease, chronic hypertension, post-partum admission, ICU admission, magnesium sulphate use, lack of medication, inadequate monitoring, delay in transfer, lack of trained staff, diagnosis delay, treatment opportunity, inadequate management, hemorrhagic complication, HELLP syndrome, severe hypertension, pulmonary edema, severe sepsis, gestational age at birth.

Table 5. Estimated risk of SMO according to gestational age, mode of delivery and perinatal outcomes in women with eclampsia

Characteristics	SMO		Non-SMO		Adjusted PR	95% CI
	n	%	n	%		
Gestational age at delivery (a)						
22 to 33 weeks	24	35.3	84	28.0	1.31	0.80 – 2.14
≥ 34 weeks	44	64.7	216	72.0		
Mode of delivery (b)						
C-section	76	91.6	290	86.8	1.51	0.74 – 3.11
Vaginal birth	7	8.4	44	13.2		
Perinatal outcome (c)						
Still births	12	16.0	17	5.5	2.34	1.29 – 4.24
Live births	63	84.0	293	94.5		
Birth weight (d)						
<2500 g	40	62.5	150	50.7	1.49	0.93 – 2.39
≥2500 g	24	37.5	146	49.3		
Neonatal outcome (e)						
NICU admission	24	40.7	74	26.6	1.84	1.09 – 3.10
Neonatal death	5	8.5	9	3.2		
Hospital discharge	30	50.8	195	70.1	2.68	1.21 – 5.91
Apgar at 5 th min (f)						
< 7	14	24.6	22	7.7	2.87	1.79 – 4.62
7 a 10	43	75.4	263	92.3		
Perinatal death (g)						
yes	15	21.7	24	8.2	2.30	1.45 – 3.65
no	54	78.3	269	91.8		

SMO= severe maternal outcome (maternal near miss plus maternal death), PR: prevalence ratio, CI: confidence interval, NICU= neonatal intensive care unit.

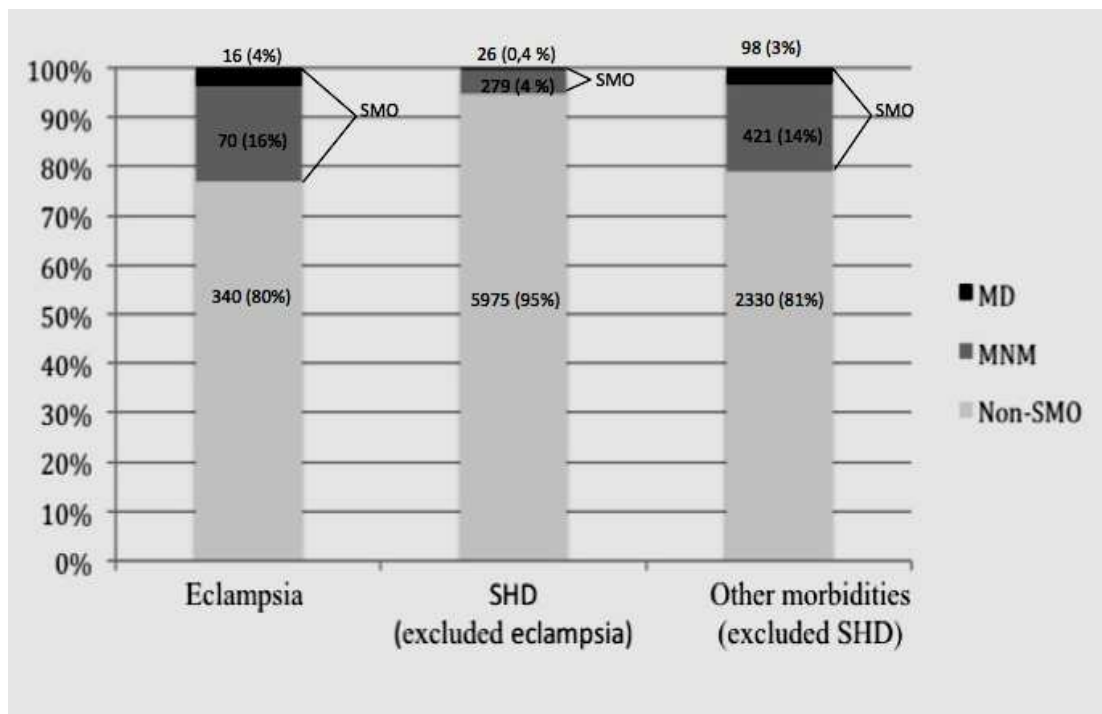
*Missing cases: (a) 58, (b) 8 missing cases and 1 abortion, (c) 41, (d) 66, (e) 89, (f) 68, (g) 64.

Values in bold mean they are significant.

Box 1

WHO criteria for maternal near miss

CLINICAL CRITERIA	
Acute cyanosis	Loss of consciousness for ≥ 12 h
Gasping	Unconscious, no pulse/heartbeat
Breathing rate > 40 or < 6 per minute	Cerebrovascular accident
Shock	Uncontrolled convulsions/total paralysis
Oliguria unresponsive to fluids or diuretics	Jaundice concomitantly with preeclampsia
Coagulation disorders/clotting failure	
LABORATORY CRITERIA	
Oxygen saturation $< 90\%$ for > 60 minutes	pH $< 7,1$
PaO ₂ /FiO ₂ < 200 mmHg	Lactate > 5
Creatinine ≥ 300 mmol/l or 3.5 mg/dL	Acute thrombocytopenia ($< 50\,000$ platelets)
Bilirubin > 100 mmol/l or 6.0 mg/dL	Unconscious, presence of glucose and ketoacidosis in urine
MANAGEMENT CRITERIA	
Use of continuous vasoactive drug	Intubation and ventilation for a period ≥ 60 minutes, unrelated to anesthesia
Postpartum or post abortion	
Hysterectomy due to infection or hemorrhage	Cardiopulmonary resuscitation (CPR)
Blood transfusion - 5 units of red cell	Dialysis for treatment of acute renal failure



Non-SMO= women without several maternal outcomes (MNM or MD), SMO= Severe maternal outcome (NM= maternal near miss or MD= maternal death), SHD= severe hypertensive disorders.

Figure 1. Distribution of Non-SMO, MNM and MD in women with eclampsia, others SHD and other morbidities

5. Conclusões

A prevalência de eclâmpsia no total de NV foi de 0,52%. Os indicadores do cuidado obstétrico foram piores nas regiões brasileiras de IDH mais baixo.

Não foi encontrada diferença significativa na prevalência de DMG por eclâmpsia segundo antecedentes sociodemográficos e obstétricos. A presença de antecedentes mórbitos e HAC estiveram associadas ao maior risco de DMG por eclâmpsia.

A adequação ao PN, o momento da admissão da paciente (no puerpério ou durante a gestação) o uso do $MgSO_4$ não apresentaram diferença significativa para DMG nos casos de eclâmpsia. Já a ausência de UTI, a monitorização inadequada, transferência tardia, falta de treinamento da equipe de saúde, diagnóstico tardio, oportunidade de tratamento retardada e o manejo inadequado do caso estiveram associados ao maior risco de DMG por eclâmpsia.

A presença de complicações associadas como a hemorragia, síndrome HELLP, hipertensão grave, edema pulmonar e sepse estiveram relacionadas ao maior risco de DMG por eclâmpsia.

A idade gestacional no parto, o tipo de parto (vaginal ou cesariana) e o peso ao nascer não apresentaram diferenças significativas nos DMG por eclâmpsia. Já a condição ao nascimento (natimorto), o desfecho neonatal (óbito neonatal e internação neonatal), baixo Apgar ao 5^o minuto e a morte perinatal estiveram mais presentes nos casos de DMG por eclâmpsia.

6. Referências Bibliográficas

1. United Nations. Millennium Development Goals. UN; 2000. Available on: <http://www.un.org/millenniumgoals/maternal.shtml>. Acesso em março 2012.
2. World Health Organization. Trends in maternal mortality: 1990 to 2008,WHO Library Cataloguing-in-Publication .Data, http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241500265_eng.pdf [Internet]. 2010. Available on: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241500265_eng.pdf.
3. World Health Organization. Statistic classification of diseases and related health problems. Tenth Revision. Geneva:WHO. 1992.
4. Brasil. Datasus. Mortalidade materna segundo tipo de causas– C.18, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS): Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM). Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/livroidb/idb2010/c18.pdf>. 2010.
5. IPEA. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. Relatório Nacional de Acompanhamento. Brasília: IPEA; 2010. Available on: <http://www.mds.gov.br/bolsafamilia/arquivos/relatorio...de.../download>, acesso em março 2012.

6. Campbell OM, Graham WJ, group LMSSs. Strategies for reducing maternal mortality: getting on with what works. *Lancet*. 2006;368(9543):1284-99.
7. Ronsmans C, Graham WJ, group LMSSs. Maternal mortality: who, when, where, and why. *Lancet*. 2006;368(9542):1189-200.
8. Sousa MH, Cecatti JG, Hardy EE, Serruya SJ. Severe maternal morbidity (near miss) as a sentinel event of maternal death. An attempt to use routine data for surveillance. *Reprod Health*. 2008;5:6.
9. Mantel GD, Buchmann E, Rees H, Pattinson RC. Severe acute maternal morbidity: a pilot study of a definition for a near-miss. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998;105(9):985-90.
10. Waterstone M, Bewley S, Wolfe C. Incidence and predictors of severe obstetric morbidity: case-control study. *BMJ*. 2001;322(7294):1089-93; discussion 93-4.
11. Pattinson R, Say L, Souza JP, Broek N, Rooney C, Classifications WWGoMMaM. WHO maternal death and near-miss classifications. *Bull World Health Organ*. 2009;87(10):734.
12. Say L, Souza JP, Pattinson RC, classifications WwgoMMaM. Maternal near miss--towards a standard tool for monitoring quality of maternal health care. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009;23(3):287-96.
13. Say L, Pattinson RC, Gülmezoglu AM. WHO systematic review of maternal morbidity and mortality: the prevalence of severe acute maternal morbidity (near miss). *Reprod Health*. 2004;1(1):3.
14. Souza JP, Cecatti JG, Parpinelli MA, Serruya SJ, Amaral E. Appropriate criteria for identification of near-miss maternal morbidity in tertiary care facilities: a cross sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2007;7:20.

15. Cecatti JG, Souza JP, Oliveira Neto AF, Parpinelli MA, Sousa MH, Say L et al. Pre-validation of the WHO organ dysfunction based criteria for identification of maternal near miss. *Reprod Health*. 2011;8:22.
16. Maine D. Detours and shortcuts on the road to maternal mortality reduction. *Lancet*. 2007;370(9595):1380-2.
17. Ronsmans C, Scott S, Adisasmita A, Deviany P, Nandiaty F. Estimation of population-based incidence of pregnancy-related illness and mortality (PRIAM) in two districts in West Java, Indonesia. *BJOG*. 2009;116(1):82-90.
18. Zwart JJ, Richters JM, Ory F, de Vries JI, Bloemenkamp KW, van Roosmalen J. Severe maternal morbidity during pregnancy, delivery and puerperium in the Netherlands: a nationwide population-based study of 371,000 pregnancies. *BJOG*. 2008;115(7):842-50.
19. Canada PHAo. Health Canada: Special report on maternal mortality and severe morbidity in Canada - Enhanced surveillance: the path to prevention. Ottawa: Minister of Public Works and Government Services Canada; 2004 [http://www.phac-aspc.gc.ca/rhs-ssg/srmm-rsmm/index-eng.php%5D, acesso em Março, 2012. 2004.
20. Haddad SM, Cecatti JG, Parpinelli MA, Souza JP, Costa ML, Sousa MH et al. From planning to practice: building the national network for the Surveillance of Severe Maternal Morbidity. *BMC Public Health*. 2011;11:283.
21. Tunçalp O, Hindin MJ, Souza JP, Chou D, Say L. The prevalence of maternal near miss: a systematic review. *BJOG*. 2012;119(6):653-61.
22. Cecatti JG, Souza JP, Parpinelli MA, Haddad SM, Camargo RS, Pacanella RC et al. Brazilian Network for the surveillance of maternal potentially life-threatening morbidity and maternal near-miss and a multievaluation of their long term consequences. *Reprod Health*. 2009 Sep 24;6:15.doi: 10.1186/1742-4755-6-15.

23. Evaluating the quality of care for severe pregnancy complications: The WHO near-miss approach for maternal health. [Internet]. 2011. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502221_eng.pdf.
24. Cecatti JG, Souza JP, Parpinelli MA, de Sousa MH, Amaral E. Research on severe maternal morbidities and near-misses in Brazil: what we have learned. *Reprod Health Matters*. 2007;15(30):125-33.
25. Cecatti JG, Parpinelli MA. Maternal health in Brazil: priorities and challenges. *Cad Saude Publica*. 2011;27(7):1256.
26. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*. 2006;367(9516):1066-74.
27. World Health Organization. WHO recommendations for Prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. 2011.
28. Conde-Agudelo A, Belizán JM. Risk factors for pre-eclampsia in a large cohort of Latin American and Caribbean women. *BJOG*. 2000;107(1):75-83.
29. Thaddeus S, Maine D. Too far to walk: maternal mortality in context. *Soc Sci Med*. 1994;38(8):1091-110.
30. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(1):S1-S22.
31. Knight M, UKOSS. Eclampsia in the United Kingdom 2005. *BJOG*. 2007;114(9):1072-8.
32. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010;376(9741):631-44.

33. Souza JP, Cecatti JG, Parpinelli MA, Sousa MH, Lago TG, Pacagnella RC et al. Maternal morbidity and near miss in the community: findings from the 2006 Brazilian demographic health survey. *BJOG*. 2010;117(13):1586-92.
34. Ronsmans C, Campbell O. Quantifying the fall in mortality associated with interventions related to hypertensive diseases of pregnancy. *BMC Public Health*. 2011;11 Suppl 3:S8.
35. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Demográfico 2010. Rio de Janeiro: IBGE; 2010.
36. Amorim MR, Santos LC, Porto AF, Martins LK. Risk factors for maternal death in patients with severe preeclampsia and eclampsia. *Rev. Bras. Saude Mater. Infant.* [online]. 2001, vol.1, n.3 [cited 2013-04-14], pp. 237-247 . Available from:
<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-38292001000300004&lng=en&nrm=iso%3E. ISSN 1519-3829.
<http://dx.doi.org/10.1590/S1519-38292001000300004>. 2001.
37. Kullberg G, Lindeberg S, Hanson U. Eclampsia in Sweden. *Hypertens Pregnancy*. 2002;21(1):13-21.
38. O'Connor HD, Hehir MP, Kent EM, Foley ME, Fitzpatrick C, Geary MP et al. Eclampsia: Trends in Incidence and Outcomes over 30 Years. *Am J Perinatol*. 2012.
39. Frias AE, Belfort MA. Post Magpie: how should we be managing severe preeclampsia? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2003;15(6):489-95.
40. Firoz T, Sanghvi H, Merialdi M, von Dadelszen P. Pre-eclampsia in low and middle income countries. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011;25(4):537-48.

41. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013.
42. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009;33(3):130-7.
43. Souza JP. Maternal mortality in Brazil: the need for strengthening health systems. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2011;33(10):273-9.
44. Simon J, Gray A, Duley L, Group MTC. Cost-effectiveness of prophylactic magnesium sulphate for 9996 women with pre-eclampsia from 33 countries: economic evaluation of the Magpie Trial. *BJOG.* 2006;113(2):144-51.
45. Duley L, Henderson-Smart DJ, Walker GJ, Chou D. Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(12):CD000127.
46. Cecatti JG, Souza JP, Parpinelli MA, Haddad SM, Camargo RS, Pacagnella RC et al. Brazilian network for the surveillance of maternal potentially life threatening morbidity and maternal near-miss and a multidimensional evaluation of their long term consequences. *Reprod Health.* 2009;6:15.
47. Moodley D, Payne AJ, Moodley J. Maternal mortality in Kwazulu/Natal: need for an information database system and confidential enquiry into maternal deaths in developing countries. *Trop Doct.* 1996;26(2):50-4.
48. Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. *Semin Perinatol.* 2012;36(1):56-9.

49. Pacagnella RC, Cecatti JG, Osis MJ, Souza JP. The role of delays in severe maternal morbidity and mortality: expanding the conceptual framework. *Reprod Health Matters*. 2012;20(39):155-63.
50. Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J et al. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;359(9321):1877-90.
51. Khosla AH, Dahiya K, Sangwan K. Maternal mortality and 'near-miss' in rural north India. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000;68(2):163-4.

7. Anexos

7.1. Anexo 1 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

CEP, 05/03/09.
(Grupo III)

PARECER CEP: Nº 097/2009 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto)
CAAE: 0071.1.146.000-09

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “REDE NACIONAL DE VIGILÂNCIA DA MORBIDADE MATERNA GRAVE: A GRAVIDEZ NA ADOLESCÊNCIA E O ABORTO COMO FATORES DE AGRAVO À SAÚDE”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: José Guilherme Cecatti.

INSTITUIÇÃO: CAISM/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 06/02/2009

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 05/03/10 (O formulário encontra-se no site acima)

II - OBJETIVOS

Desenvolver uma rede nacional de cooperação científica para vigilância da morbidade materna grave, com ênfase na adolescência e aborto.

III - SUMÁRIO

Estudo de corte transversal multicêntrico, a ser implementado com 25 unidades obstétricas de referência nas diversas regiões geográficas do Brasil. Durante um período de doze meses, os pesquisadores principais e os pesquisadores locais deverão realizar vigilância prospectiva de todas as mulheres internadas nessas unidades, para a identificação dos casos de near miss materno e morbidade materna grave não-near miss. Foi realizado cálculo do tamanho amostral, estimando-se que será necessária a vigilância de um total aproximado de 75.000 partos. Os dados serão coletados em ficha específica e enviados ao banco de dados central através de formulário eletrônico disponível no website do projeto. Análise de dados: A análise dos dados será feita por sub-grupos de acordo com a época da ocorrência do near miss ou morbidade materna grave (na adolescência e em outros momentos de sua vida reprodutiva) e causa determinante (aborto e outras causas), estimando-se as respectivas taxas, razões e riscos relativos para os respectivos preditores.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Após respostas às pendências, o projeto encontra-se adequadamente redigido e de acordo com a Resolução CNS/MS 196/96 e suas complementares, bem como a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

V - PARECER DO CEP



O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado a dispensa do Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na II Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 17 de fevereiro de 2009.


Prof. Dra. Carmen Sílvia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM/UNICAMP

7.2. Anexo 2 – Artigo referente à Rede Brasileira de Vigilância de Morbidade Materna Grave

Reproductive Health



Study protocol

Open Access

Brazilian network for the surveillance of maternal potentially life threatening morbidity and maternal near-miss and a multidimensional evaluation of their long term consequences

Jose G Cecatti*¹, João P Souza², Mary A Parpinelli¹, Samira M Haddad¹, Rodrigo S Camargo¹, Rodolfo C Pacagnella¹, Carla Silveira¹, Dulce T Zanardi¹, Maria L Costa¹, João L Pinto e Silva¹, Renato Passini Jr¹, Fernanda G Surita¹, Maria H Sousa³, Iracema MP Calderon⁴, Lale Say², Robert C Pattinson⁵ for the Brazilian Network for Surveillance of Severe Maternal Morbidity

Address: ¹Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medical Sciences, University of Campinas, Brazil, ²UNDP/UNFPA/WHO/World Bank Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction, Department of Reproductive Health and Research, World Health Organization, Geneva, Switzerland, ³CEMICAMP - Campinas Center for Studies in Reproductive Health, Campinas, Brazil, ⁴Department of Gynaecology and Obstetrics, Botucatu Medical School, São Paulo State University, Brazil and ⁵Obstetrics and Gynaecology Department, University of Pretoria, South Africa

Email: Jose G Cecatti* - cecatti@unicamp.br; João P Souza - souzaj@who.int; Mary A Parpinelli - parpinelli@caism.unicamp.br; Samira M Haddad - semth@uol.com.br; Rodrigo S Camargo - dr.rodrigo.camargo@terra.com.br; Rodolfo C Pacagnella - rodolfocp@ufscar.br; Carla Silveira - carla_silve@yahoo.com.br; Dulce T Zanardi - zanardi@mpcnet.com.br; Maria L Costa - mlaura@unicamp.br; João L Pinto e Silva - psilva@unicamp.br; Renato Passini - passini@caism.unicamp.br; Fernanda G Surita - surita@unicamp.br; Maria H Sousa - mhestat@cemicamp.org.br; Iracema MP Calderon - calderon@fmb.unesp.br; Lale Say - sayl@who.int; Robert C Pattinson - rcpattin@kalafong.up.ac.za; the Brazilian Network for Surveillance of Severe Maternal Morbidity - cecatti@unicamp.br

* Corresponding author

Published: 24 September 2009

Received: 17 July 2009

Reproductive Health 2009, 6:15 doi:10.1186/1742-4755-6-15

Accepted: 24 September 2009

This article is available from: <http://www.reproductive-health-journal.com/content/6/1/15>

© 2009 Cecatti et al; licensee BioMed Central Ltd.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstract

Background: It has been suggested that the study of women who survive life-threatening complications related to pregnancy (maternal near-miss cases) may represent a practical alternative to surveillance of maternal morbidity/mortality since the number of cases is higher and the woman herself is able to provide information on the difficulties she faced and the long-term repercussions of the event. These repercussions, which may include sexual dysfunction, postpartum depression and posttraumatic stress disorder, may persist for prolonged periods of time, affecting women's quality of life and resulting in adverse effects to them and their babies.

Objective: The aims of the present study are to create a nationwide network of scientific cooperation to carry out surveillance and estimate the frequency of maternal near-miss cases, to perform a multicenter investigation into the quality of care for women with severe complications of pregnancy, and to carry out a multidimensional evaluation of these women up to six months.

Methods/Design: This project has two components: a multicenter, cross-sectional study to be implemented in 27 referral obstetric units in different geographical regions of Brazil, and a concurrent cohort study of multidimensional analysis. Over 12 months, investigators will perform

prospective surveillance to identify all maternal complications. The population of the cross-sectional component will consist of all women surviving potentially life-threatening conditions (severe maternal complications) or life-threatening conditions (the maternal near miss criteria) and maternal deaths according to the new WHO definition and criteria. Data analysis will be performed in case subgroups according to the moment of occurrence and determining cause. Frequencies of near-miss and other severe maternal morbidity and the association between organ dysfunction and maternal death will be estimated. A proportion of cases identified in the cross-sectional study will comprise the cohort of women for the multidimensional analysis. Various aspects of the lives of women surviving severe maternal complications will be evaluated 3 and 6 months after the event and compared to a group of women who suffered no severe complications in pregnancy. Previously validated questionnaires will be used in the interviews to assess reproductive function, posttraumatic stress, functional capacity, quality of life, sexual function, postpartum depression and infant development.

Background

Currently, more than half a million maternal deaths occur annually worldwide. Although an extremely rare event in developed countries, maternal mortality is higher in less developed countries. Better social conditions, better medical care in cases of severe complication and family planning are factors that contribute to reducing maternal mortality [1].

Nevertheless, quantifying maternal mortality in Brazil is a complex task. The Ministry of Health estimates the maternal death ratio at 75 maternal deaths per 100,000 live-born infants [2]. Reflecting the complexity of this estimate, other agencies, using different methods, have calculated maternal death ratios twice or even four times higher than the official figures [3,4].

Notwithstanding, the recorded cases of maternal deaths constitute a tiny proportion of the whole problem. Around the world, millions of women present severe maternal complications every year and the precise size of this specific population currently remains unknown. For this reason, women who have survived severe complications of pregnancy have in recent years sparked the attention of investigators and healthcare administrators. The World Health Organization (WHO) developed the maternal near-miss approach, a tool to uniformly identify near-miss cases and evaluate quality of care provided to women presenting severe complications. WHO defines a maternal near miss case as a woman who nearly died but survived a complication that occurred during pregnancy, childbirth or within 42 days of termination of pregnancy [5].

Therefore, the study of maternal near-miss cases has been suggested as a practical alternative to the surveillance of maternal morbidity and mortality, mainly in view of the larger number of cases and because the woman herself is able to provide information on the event and on the difficulties she had to face. It is believed that auditing near-

miss cases would enable even smaller services to evaluate how the determinants of severe maternal morbidity (and consequently the determinants of maternal death) affect their users and services [6,7].

In addition, little is known on the long-term repercussions of severe, life-threatening complications related to pregnancy. An acute stress disorder associated with the occurrence of severe maternal complications has been suggested, but further research is needed. [8]. The repercussions of these events may lead to adverse effects in the women and their children, may negatively affect their quality of life and may persist for extended periods of time after the event [9-12].

Among the possible repercussions, studies have been carried out to evaluate the psychological impact and occurrence of posttraumatic stress disorder (PTSD), postpartum depression and changes in sexual health following delivery [10,13-17]. Considering that other factors such as mode of delivery, medical interventions and obstetrical complications [9,18,19] negatively affect women's quality of life, it is probable that in dramatic situations such as near-misses such repercussions would be even more evident. According to some authors, evaluation of the state of health, quality of life and sexual function of patients who suffered severe complications is poorer in the immediate postpartum period [15,20-23].

Nevertheless, doubts remain with respect to the long-term health status of women who suffer severe acute maternal morbidity and near-miss. Investigation of various aspects related to mental health and quality of life may offer a valuable perspective on the effect of maternal morbidity on the life of these women.

Studying the occurrence of severe complications in pregnancy and the factors associated with this event will result in a greater understanding of the process that occurs in

these women taking them from a state of health to one of sickness. Further knowledge on this issue may collaborate towards improving public policies and the healthcare provided to women who develop severe acute maternal morbidity.

Therefore, the objective of the present project is to evaluate this issue using clear goals to differentiate it from previous studies. These goals include estimating the frequency of the occurrence of maternal near-miss using a uniform set of criteria, carrying out a multicenter investigation into the quality of care provided to women with severe complications of pregnancy and performing a longitudinal evaluation of the quality of life of these women following the event.

Objectives and Hypothesis

The overall objective is to develop a nationwide network of scientific cooperation for the surveillance of severe maternal complications and maternal near-miss and their consequences.

Specific objectives

- To determine the frequency of maternal near-miss in healthcare facilities of different levels of complexity situated in different regions of Brazil, using the World Health Organization (WHO)'s new set of criteria for near-miss [5];
- To determine the frequency of non-near-miss severe maternal morbidity in these facilities using specifically defined potentially life threatening conditions;
- To evaluate the association between the indicators of organ dysfunction used to define maternal near-miss and the risk of maternal death;
- To determine the frequency of near-miss and non-near-miss severe maternal morbidity according to age-group and specific causes;
- To examine the occurrence of avoidable factors and other factors associated with maternal near-miss;
- To investigate the repercussions of severe maternal morbidity and near-miss on the quality of life of survivors up to six months after the event;
- To investigate the presence of sexual dysfunction, posttraumatic stress disorder and postpartum depression, as well as women's perception of their functional status in routine activities in the six months following an occurrence of severe maternal morbidity.

- To investigate the immediate perinatal outcome and subsequent neuromotor and weight-height development in children born from pregnancies associated with severe maternal morbidity.

Main hypotheses

In survivors of severe acute maternal morbidity:

- health and quality of life would be poorer;
- posttraumatic stress would be more common;
- postpartum depression would be more common;
- sexual function would have deteriorated and the woman's return to sexual activity would take longer;
- functional status in routine activities would be evaluated as poorer.

In the children born from a pregnancy associated with severe maternal morbidity:

- immediate perinatal outcome would be poorer;
- the occurrence of impaired neuromotor and weight-height development would be significantly higher.

Methods/Design

This study has two components: a multicenter cross-sectional study and a concurrent cohort study.

The cross-sectional study will be implemented in 27 referral obstetric units in different geographical regions of Brazil, which have already joined the initiative for building a national network for studies on maternal and reproductive health. Over a 12-month period, the principal and local investigators will carry out prospective surveillance and will collect data for the identification of maternal near-miss and non-near-miss cases, severe maternal morbidity (potentially life threatening conditions) and maternal deaths. To determine the number of collaborating centers to be included in the present study, calculation of sample size took into consideration the number of deliveries that would have to be monitored to identify cases of near-miss and maternal deaths. Previous studies have estimated a maternal near miss incidence of approximately 8 cases per 1000 deliveries [24] and a Brazilian maternal mortality ratio of 140 per 100,000 LB. Therefore, a total of approximately 75,000 deliveries would have to be monitored in order to identify around 100 maternal deaths and 600 maternal near miss cases. These numbers are believed to be sufficient to evaluate the use of the new criteria for near-miss established by the World Health Organization

in 2009 [5] and to perform analysis allowing for level of complexity of health facility, age group and specific cause.

The study population will consist of all the women admitted to the participating hospitals during the study period in whom organ dysfunction is registered (maternal near-miss, Appendix 1), in whom one of the diagnoses defined as non-near-miss severe maternal morbidity is present (Appendix 2), and those who died or were transferred to another healthcare service because of their bad health condition.

For the multidimensional analysis of the repercussions of severe maternal morbidity, a concurrent cohort, specific population study will be carried out with an externally selected comparison group. The main exposure factor will be the occurrence of severe maternal morbidity (both maternal potentially life threatening or near miss conditions). During the second half of the cross-sectional study, a sample of women identified as having severe maternal morbidity will be selected and invited to participate in the longitudinal evaluation. There will be a comparison group composed of women who did not suffer severe maternal morbidity. These women will be randomly selected externally in a proportion of 1:1 from postpartum women in the rooming-in wards of the same maternity hospitals as the cases. Controls will be selected at random and balanced according to mode of delivery, maternal age and gestational age at the time of delivery.

Main outcomes

Maternal near-miss

A woman who fulfills one of the clinical, laboratory or management criteria representing severity as defined by WHO [5] and who survives a complication occurring during pregnancy, childbirth or within 42 days postpartum.

Maternal potentially life threatening condition

A condition of severe morbidity found in women during pregnancy, childbirth or in the puerperium, classified as potentially life threatening conditions [5], including hemorrhagic or hypertensive disorders, other systemic disorders, and indicators of severe management (Appendix 2).

Main cause of complication/death

classification of the determinant main cause of the complication identified among cases and/or the main cause of death.

Maternal death

Death of a woman during pregnancy or within a 42-day period following the end of pregnancy irrespective of the duration or localization of the pregnancy, resulting from any cause related to or aggravated by the pregnancy or by measures taken with respect to it; however, not from accidental or incidental causes.

Conditions at birth

Vital status of the newborn infant as recorded on the medical chart, dichotomized into live or intrauterine death.

Vitality of the newborn infant

Evaluation of the newborn infant according to 1st and 5th minute Apgar scores as shown on the medical chart, classified from 0 to 10.

Neonatal outcome

Condition of the newborn infant at the time of data collection, identified from a review of the medical charts and classified as: discharged from hospital together with the mother, early neonatal death (<7 days) or late neonatal death (7-28 days).

Quality of life

The woman's perception of her position in life within the cultural context and value system in which she lives and in relation to her goals, expectations, health, standards and concerns (WHO); identified by the investigators using a standard SF-36 form.

Posttraumatic stress

Symptoms of intrusion, avoidance and hyperarousal following the occurrence of a pregnancy with severe complications; identified by the investigator using a standard questionnaire (PTSD - Checklist CV).

Ideal number of children

Number of children that the woman considered ideal prior to and following the index pregnancy.

Return to sexual activity

Time taken by the woman to recommence sexual activity after delivery and reason given for not recommencing sexual activity.

Sexual function

Sexual function and response; identified by the investigator using a standard questionnaire (*Female Sexual Function Index - FSFI*).

Postpartum depression

Depressive symptoms following the occurrence of a pregnancy with severe complications; identified by the investigator using a standard questionnaire (*Edinburgh Postnatal Depression Scale - EPDS*).

Functional status

Perception of the woman with respect to her functional status in six items related to her routine activities (understanding and communicating, getting around, self-care, getting along with people, life activities in the home/at work and participation in society), classified from 0 to 100 (from best to worst) [25].

Neuromotor development in the child born from the index pregnancy
Process of changes in motor behavior that involve both maturation of the central nervous system and interaction with the environment and stimuli given during the child's development; identified by the investigator using the Denver II - Revised Denver Developmental Screening Test [26].

Weight-height development of the child born from the index pregnancy

Process of weight and height increment during the child's development, weight measured in grams and height in centimeters, using scales and anthropometer, classified as adequate or inadequate for age, according to the standards of the World Health Organization [27].

Control variables

maternal age, marital status, place of residence, number of previous pregnancies, parity, previous abortions, previous Cesarean sections, number of children, mode of delivery, gestational age, birthweight, gender of neonate, condition of neonate at discharge, condition of mother at discharge.

Data Collection and Procedures

Cross-sectional component

Research assistants, referred to as local coordinators, will review the charts of hospitalized patients on a daily basis in search of cases with one of the conditions identifying severity (Appendix 2). In cases found with these diagnoses, the relevant hospital records will be reviewed for data collection following the women's hospital discharge, death or transfer to another healthcare facility. Data unavailable on the chart but of interest to the study will be obtained from the attending medical team. For each case included, data will be collected on the demographic and obstetric characteristics of the patient, the primary determinant of maternal near-miss (the first complication to occur in the chain of events leading to severe maternal morbidity), the duration of hospitalization (prior to delivery, following delivery and total time), the occurrence of indicators of maternal near-miss at any time during hospitalization, indicators of perinatal outcome and conditions of the woman at discharge from hospital.

These data will be collected on a previously coded form developed specifically for this purpose. A central database will be constructed and the data will be included by the local investigators themselves using electronic forms. The manually completed forms will be filed and made available at technical visits for the purpose of quality control.

For the electronic inclusion of data, each center will have its own restricted area on the study website where password-protected access will be granted only to cases

included at that center. An overview of all the cases included in the network will be provided in the form of monthly graphs and tables containing the number of cases included by each center. In addition, the reported diagnoses will be provided by the coordinating center on the main page of the website.

In cases of near-miss, data will be collected on avoidable factors responsible for their occurrence (delays). These factors will be classified into those related to infrastructure, the patient or the healthcare professionals. Avoidable factors related to infrastructure include cases in which difficulties in obtaining supplies or medication, transportation, communication, blood components or monitoring and treatment may have led to less than ideal care. Factors related to the patient include those generated by the patient herself or her family, either by delaying seeking professional care or by refusing treatment. Factors related to the healthcare team include delays in defining the correct diagnosis and/or inappropriate management.

The degree of complexity at each hospital will be evaluated using an adapted version of the hospital complexity index developed for the WHO Global Survey project [28]. Participating institutions will provide information on a monthly basis via the website on the total number of deliveries, live births and maternal deaths that occurred the previous month. These data will be confirmed by the principal local investigator after data collection is finished.

To minimize the number of uncertainties that research assistants may face during data collection, a manual of operation was produced containing all the necessary information on how to use the internet, how to complete the written and electronic forms and how to access the database of each individual center, as well as information regarding the standardization of diagnostic definitions.

A meeting will be held with the investigators and local coordinators of each center (two individuals from each center) at the study coordinating center immediately preceding initiation of data collection in order to provide adequate training and clarify any queries regarding the data collection process and use of the website. Sometime after the initiation of data collection, a meeting of the study's Steering Committee will also be held. A second meeting will take place involving only the local investigators after data collection has finished to discuss facts related to the previous process, disclosure of partial results, scheduling of the preliminary and final analyses, agreement on papers to be written on the results and assignment of responsibility regarding execution of each item in this process.

Longitudinal component

As in the cross-sectional component, women with one of the conditions indicative of severity will be selected as potential subjects for longitudinal evaluation. Once identified, research assistants who are not involved in the cross-sectional portion of the study will invite eligible women to participate in the longitudinal evaluation of the study. Women who agree to take part will be asked to sign an informed consent form and two CATI (computer assisted telephone interview) will be scheduled for 3 and 6 months postpartum plus a medical visit with the woman and the newborn infant six months following delivery.

For the control group, all women admitted to the hospital for obstetric care in the same facility on the same day on which a case has been identified and who have none of the conditions indicating severity will be eligible. Following a process of randomized selection balanced according to mode of delivery, maternal age and gestational age at the time of delivery, women in the control group will be invited to participate in the study by the research assistants in the same way as candidates to the study group. Three months after delivery, the study call center will contact the women to carry out the first step in data collection. At the time of this contact, the interviewers will again go over the objectives of the study and will apply standard questionnaires designed to investigate quality of life and postpartum depression. This interview is estimated to last around 20 minutes.

At six months postpartum, the study call center will contact the women again to carry out the second step in data collection. At this contact, the interviewers will go over the study objectives once again and apply the same standard questionnaires on quality of life and postpartum depression, lasting no more than 20 minutes. In the case of women who do not have a telephone, a reminder letter will be sent asking them to phone the study call center at the sixth month postpartum to enable the interview to take place.

At the end of the 6-month telephone interview, the interviewer will confirm the date, time and place of the visit that was previously scheduled when the women were still in hospital. The women will be reminded that they should bring the baby to the visit. Even if they do not authorize the participation of their infants in the study, the women will be invited to return to the hospital and answer the questionnaires. The interview will be carried out by a trained female interviewer, who will apply standard questionnaires to evaluate posttraumatic stress disorder, sexual function and the woman's perception of her functional status in routine activities, taking no more than 35 minutes for each woman. After the mothers have answered the

questionnaires, the weight, height and neuro-psychomotor development of the infants will be evaluated by a specially trained pediatrician, taking around 20 minutes. Finally, the women will receive a token cash payment as a contribution towards their transportation and food costs while attending this visit.

The following instruments will be used for data collection:

Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) Checklist - Civilian Version (PCL-C)

This questionnaire has been validated in Brazil to screen for the diagnosis of posttraumatic stress disorder. It contains 17 items in which women will indicate to what extent she has been disturbed by symptoms over the past month on a scale of 1-5 (ranging from not at all to a lot). A score ≥ 3 (a medium score) for any one of the items is considered indicative of a clinically significant symptom.

Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF36)

This is a generic questionnaire for evaluating quality of life that has been validated for use in Brazil. It is multidimensional with 36 items in 8 scales: physical functioning, role-physical, body pain, general health, vitality, social functioning, role-emotional and mental health. Final scores vary from 0 to 100 (poorest to best).

Female Sexual Function Index

A multidimensional questionnaire used to evaluate female sexual function consisting of 19 questions in 6 domains: desire, arousal, lubrication, orgasm, satisfaction and pain. Final scores vary from 2 to 36, a cut-off point < 26 having been proposed as determinant of sexual dysfunction. This questionnaire has been culturally adapted for use in Brazil.

Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS)

A questionnaire used to screen for symptoms of depression and anxiety in the postpartum period, containing 10 questions that may be self-administered. A final score ≥ 10 has been defined as the cut-off point of greatest sensitivity in screening. The tool has been validated for use in Brazil.

The World Health Organization Disability Assessment Schedule II (WHODAS II)

A 36-item questionnaire used to evaluate the individual's perception of herself and her functional status, consisting of six activity domains related to the woman's routine activities (understanding and communicating, getting around, self-care, getting along with people, life activities in the home/at work and participation in society), on a 6-level scale varying from (1) no difficulty to (6) extreme difficulty/cannot do. Final score varies from 0 to 100 (from best to worst) [25].

Neuro-psychomotor development of the child

The Denver Developmental Screening Test II consists of 125 tasks or items organized in the form of tests of 4 general functions: personal-social, fine motor-adaptive, language and gross motor. At the end, a behavior test is applied that helps the examiner subjectively observe the overall behavior of the child and obtain an impression on how the child uses his/her skills.

Quality control

Quality control procedures will be adopted and include techniques such as reviewing completed forms, checking data entry, repeating data collection for selected medical charts and the use of a detailed manual of operation. Initial quality control of data collection will be performed by the local investigator prior to and during electronic data entry of the forms in order to identify any possible inconsistencies in the data.

A second quality control procedure will be carried out by one of the principal investigators, who will visit the participating centers. At this visit, consistency will be verified between the manual records on file and the data contained in the electronic forms. In addition, a random evaluation will be made of hospital records.

For the quality control of the longitudinal component, 10% of the records at each participating center will be randomly selected at the end of individual data collection and contact will once again be made with the patient in order to verify the data obtained at the first interview. The local investigators will maintain a record of any problems occurring during the study and any queries will be raised with the country coordinator of the project.

Data analysis

Data analysis will be performed in sub-groups according to the time of occurrence of the near-miss or severe maternal morbidity (in adolescence, older ages or at another time in the woman's reproductive life) and determining cause (hypertension, hemorrhage, abortion or other causes). The rates of maternal near-miss will be calculated for each collaborating center using the WHO maternal near miss approach [5], and frequencies of non-near-miss severe maternal morbidity will be calculated using specific defined diagnoses. General estimates will be calculated together with their respective 95% confidence intervals. The association between organ dysfunction and maternal death will be estimated using odds ratios, likelihood ratio test and their respective 95% confidence intervals. In addition, relative risks will be calculated for sexual dysfunction, postpartum depression, posttraumatic stress disorder, deterioration in quality of life, deterioration in the woman's perception of her own functional status in routine activities, risk of adverse perinatal outcome and

risk of impaired neuromotor and weight-height development in the children born from the pregnancy associated with severe maternal morbidity.

Results obtained from the preliminary project

Initially, a meeting was held during the Brazilian national congress of Gynecology and Obstetrics in November, 2007, and attended by representatives of 35 healthcare facilities in Brazil. At this meeting, the main points featured in the initial concept of the project were presented and an invitation was made to institutions interested in participating in a Brazilian network on the topic. Those who were interested in participating filled out a registration form with the addresses and characteristics of their respective healthcare institutions. In December 2007, an electronic form was sent to them to be completed with specific information. In accordance with the data received, 27 of these candidate healthcare institutions were selected to participate in the network, taking regional characteristics, geographic distribution, level of complexity and the number of deliveries performed into consideration.

In August 2008, a meeting with representatives from all the centers was held at the coordinating center in Campinas. At this meeting, the proposal was presented and discussed in detail, and suggestions were incorporated into the final version of the protocol. Participating center representatives were identified, the operational issues involved in implementing the study and the theoretical concepts were discussed, and the final version of the research project was defined. Concurrently, a signed commitment was undertaken by each representative to participate in the Brazilian Network for the Surveillance of Severe Maternal Morbidity: the Brazilian Network of Studies in Reproductive and Perinatal Health was created. A Steering Committee was also designated for the study.

Ethical aspects

The coordinating center has already obtained the approval of the local Institutional Review Board and of the National Council for Ethics in Research (CONEP) of the Brazilian Ministry of Health for both components of the project. The participation of the collaborating centers in this study will only be confirmed after the project has been approved by their respective Institutional Review Boards. Individual signed informed consent will not be requested from the women involved in the cross-sectional analysis, since this study does not involve any type of intervention that could adversely affect their treatment; the data of interest will be obtained retrospectively from the patient's charts and without identifying the woman. Therefore, a waiver of the requirement for signed informed consent was obtained. It is understood that there is no other way of obtaining concrete, reliable information on cases of severe maternal morbidity or death,

since these patients are unable to give their consent. However, informed consent will be obtained from the women involved in the longitudinal component of the study. All the principles regulating research in human beings will be respected.

Based on the questionnaires applied, women diagnosed with some type of pathological condition, who are not receiving medical care, will be referred to healthcare facilities equipped to provide them with follow-up care. Women who have already received a diagnosis of a pathological condition but are not being followed up by a physician will also be referred to an appropriate healthcare service.

Technical and scientific contributions expected from the project

Brazil is a country with very high proportion of births taking place in health facilities (around 97%). The results of the present study will permit a prospective evaluation of severe maternal morbidity and deaths nationwide through the participation of healthcare facilities with different regional characteristics. No multicenter collaborative studies of this dimension are currently being carried out in healthcare institutions in Brazil in the field of Reproductive Health, and no data thus obtained are currently available. In addition to the specific study of maternal health hazards, the organizational structure required by this project will guarantee continuity of the investigation into various conditions of interest to public health beyond the period in which this study will be conducted. The implementation of a collaborative network is essential for expanding the production of substantive research in the field of maternal and perinatal health in Brazil.

Certainly, the availability of resources for the implementation and development of the Brazilian Network for the Surveillance of Severe Maternal Morbidity will lead to new scientific findings relevant to Brazil and other countries. Concomitantly, this will permit the construction of an innovative technological base from which health data may be obtained on a continuous basis, providing the evidence required to institute a real and effective improvement in the quality of life and health of the population. This network is committed to participating in future collaborative studies in the areas of perinatal and women's healthcare. The implementation of a series of multicenter studies is anticipated in this area in a way never before achieved in this country. This fact gives greater power to the results, which will therefore be more representative of the country, a particularly interesting achievement bearing in mind the wide ethnic, cultural and social diversity of the Brazilian population.

We hope that this initiative contributes to the improvement of health care and for the reduction of maternal and perinatal morbidity and mortality.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

The idea for the study arose in a group discussion with all authors. The first version of the protocol was drafted by JPS and JGC, then complemented with the suggestions of the others. RCP and RSC were responsible for including the initial proposal for a multidimensional evaluation of consequences. SMH was responsible for the final, complete version of the protocol. JGC supervised the whole process. All authors contributed to the development of the study protocol and approved the final version of the manuscript.

Appendix 1: Criteria defining Near-Miss (WHO)*

A woman who fulfills one of the following criteria and survives a complication during pregnancy, childbirth or in the 42 days postpartum should be considered a near-miss.

Clinical Criteria

Acute cyanosis

Breathing rate > 40 or < 6

Oliguria unresponsive to fluids or diuretics

Loss of consciousness for ≥ 12 hours

Unconscious, no pulse/heartbeat

Jaundice concomitantly with preeclampsia

Casping

Shock

Coagulation disorders

Cerebrovascular accident

Total paralysis

Laboratory Criteria

Oxygen saturation <90% for > 60 minutes

Acute thrombocytopenia (<50,000 platelets)

Creatinine ≥ 300 μmol/l or ≥ 3.5 mg/dL

Bilirubin >100 µmol/l or > 6.0 mg/dL

Unconscious, presence of glucose and ketoacidosis in urine.

Lactate > 5PaO₂/FiO₂ < 200

pH < 7.1

Management Criteria

Use of continuous vasoactive drug

Dialysis for treatment of acute kidney failure

Puerperal hysterectomy due to infection or hemorrhage

Cardiopulmonary resuscitation (CPR)

Transfusion ≥ 5 units of red blood cell concentrate

Intubation and ventilation for a period ≥ 60 minutes, unrelated to anesthesia*

Modified from [5]

Appendix 2: Indicators of non-near-miss severe maternal morbidity (potentially life-threatening conditions) *

Hemorrhagic disorders

Abruptio placentae

Placenta accreta/increta/percreta

Ectopic pregnancy

Antepartum hemorrhage

Postpartum hemorrhage

Ruptured uterus

Abortion with severe hemorrhage

Hypertensive disorders

Severe Preeclampsia

Eclampsia

Severe hypertension

Hypertensive encephalopathy

HELLP syndrome

Other systemic disorders

Endometritis

Pulmonary edema

Respiratory failure

Seizures

Sepsis

Thrombocytopenia <100,000

Thyroid crisis

Management indicators of severity

Blood transfusion

Central venous access

Hysterectomy

ICU admission

Prolonged hospital stay (>7 postpartum days)

Intubation not related to anaesthetic procedure

Return to operating room

Major surgical intervention

*Modified from [5]

Acknowledgements

The first component of the study, the Brazilian Network for the Surveillance of Severe Maternal Morbidity, is being sponsored by the Brazilian National Research Council (CNPq) (Grant 402702/2008-5). We also acknowledge the other members of the Brazilian Network for the Surveillance of Severe Maternal Morbidity: Marilza V Rudge, Olímpio B Moraes Filho, Francisco E Feitosa, Ione R Brum, Carlos A Menezes, Everardo M Guanabara, Joaquim L Moreira, Frederico A Peret, Luiza E Schmaltz, Leila Katz, Antonio C Barbosa Lima, Melania M Amorim, Marília G Martins, Fernando C Oliveira Jr, Roger D Rohloff, Sergio M Costa, Adriana G Luz, Gustavo L Azevedo, Eduardo Cordioli, Cláudio S Paiva, Jose Carlos Peraçoli, Nelson L Maia Filho, Silvana M Quintana, Fátima A Lotufo, Elvira A Zanette, Carla A Polido, Márcia M Aquino and Rosiane Mattar.

References

1. United Nations Department of Economic and Social Affairs (DESA): *The Millennium Development Goals Report. New York 2007* [http://millenniumindicators.un.org/unsd/mdg/Resources/Static/Products/Progress2007/UNSD_MDG_Report_2007e.pdf]. Accessed on 03/17/2009
2. Brazil, Ministry of Health: *Indicators and basic data of Brazil 2007* [<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/ibd2007/c03.htm>]. Accessed on 03/17/2009

3. BEMFAM/MACRO (Sociedade Civil Bem-Estar Familiar no Brasil, Macro International): **National Demographic and Health Survey - 1996**. Rio de Janeiro 1997.
4. WHO (World Health Organization): **Maternal Mortality in 2000: Estimates developed by WHO, UNICEF, and UNFPA**. Geneva 2003.
5. Say L, Souza JP, Pattinson RC, WHO working group on Maternal Mortality and Morbidity classifications: **Maternal near miss - towards a standard tool for monitoring quality of maternal health care**. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009, 23:287-296.
6. Pattinson RC, Hall M: **Near misses: a useful adjunct to maternal death enquiries**. *Br Med Bull* 2003, 67:231-243.
7. Filippi V, Brugha R, Browne E, Gohou V, Bacci A, De Browere V, Sahel A, Goufodji S, Alihonou E, Ronsmans C: **Obstetric audit in resource-poor settings: lessons from a multi-country project auditing 'near miss' obstetrical emergencies**. *Health Policy Plan* 2004, 19:57-66.
8. Souza JP, Cecatti JG, Parpinelli MA, Krupa F, Osis MJ: **An emerging "maternal near-miss syndrome": narratives of women who almost died during pregnancy and childbirth**. *Birth* 2009, 36(2):149-58.
9. Lydon-Rochelle MT, Holt VL, Martin DP: **Delivery method and self-reported postpartum general health status among primiparous women**. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001, 15:232-240.
10. Glazener CM, Abdalla M, Stroud P, Naji S, Templeton A, Russell IT: **Postnatal maternal morbidity: extent, causes, prevention and treatment**. *Br J Obstet Gynaecol* 1995, 102:282-287.
11. Gangeaud-Freudenthal NM, Boyce P: **Postpartum depression: risk-factors and treatments - introduction**. *Arch Womens Ment Health* 2003, 6(Suppl 2):S31-32.
12. Seng JS, Oakley DJ, Sampselle CM, Killian C, Graham-Bermann S, Liberson I: **Posttraumatic stress disorder and pregnancy complications**. *Obstet Gynecol* 2001, 97:17-22.
13. Tham V, Christensson K, Ryding EL: **Sense of coherence and symptoms of post-traumatic stress after emergency caesarean section**. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007, 86:1090-1096.
14. Olde E, Hart O van der, Kleber R, van Son M: **Posttraumatic stress following childbirth: a review**. *Clin Psychol Rev* 2006, 26:1-16.
15. Ryding EL, Wijma K, Wijma B: **Psychological impact of emergency caesarean section in comparison with elective caesarean section, instrumental and normal vaginal delivery**. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1998, 19:135-144.
16. Glazener CM: **Sexual function after childbirth: women's experiences, persistent morbidity and lack of professional recognition**. *Br J Obstet Gynaecol* 1997, 104:330-335.
17. Boyce PM: **Risk factors for postnatal depression: a review and risk factors in Australian populations**. *Arch Womens Ment Health* 2003, 6(Suppl 2):S43-50.
18. de Tychey C, Briançon S, Lighezzolo J, Spitz E, Kabuth B, de Luigi V, Messembourg C, Girvan F, Rosati A, Thockler A, Vincent S: **Quality of life, postnatal depression and baby gender**. *J Clin Nurs* 2008, 17:312-322.
19. Jansen AJ, Essink-Bot ML, Duvekot JJ, van Rhenen DJ: **Psychometric evaluation of health-related quality of life measures in women after different types of delivery**. *J Psychosom Res* 2007, 63:275-281.
20. Waterstone M, Wolfe C, Hooper R, Bewley S: **Postnatal morbidity after childbirth and severe obstetric morbidity**. *BJOG* 2003, 110:128-133.
21. Cohen MM, Ansara D, Schei B, Stuckless N, Stewart DE: **Posttraumatic stress disorder after pregnancy, labor, and delivery**. *J Womens Health* 2004, 13:315-324.
22. van Pampus MG, Wolf H, Weijmar Schultz WC, Neeleman J, Aarnoudse JG: **Posttraumatic stress disorder following preeclampsia and HELLP syndrome**. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2004, 25:183-187.
23. Engelhard IM, van Rij M, Boullart I, Ekhart TH, Spaanderman ME, Hout MA van den, Peeters LL: **Posttraumatic stress disorder after pre-eclampsia: an exploratory study**. *Gen Hosp Psychiatry* 2002, 24:260-264.
24. Souza JP, Cecatti JG, Parpinelli MA, Serruya SJ, Amaral E: **Appropriate criteria for identification of near-miss maternal morbidity in tertiary care facilities: a cross sectional study**. *BMC Pregnancy Childbirth* 2007, 7:20.
25. World Health Organization. **WHODAS II: World Health Organization Disability Assessment Schedule**. 2000 [http://www.who.int/icidh/whodas/index.html]. Accessed on 19/02/2009
26. Frankenburg WK, Dodds J, Archer P, Shapiro H, Bresnick B: **The Denver II: A Major Revision and Restandardization of the Denver Developmental Screening Test**. *Pediatrics* 1992, 89:91-97.
27. De Onis M, Garza C, Onyango AW, Martorell R: **WHO Child Growth Standards**. *Acta Paediatr* 2006, S450:1-101.
28. Villar J, Valladares E, Wojdyla D, Zavaleta N, Carroli G, Velazco A, Shah A, Campodónico L, Bataglia V, Faundes A, Langer A, Narváez A, Donner A, Romero M, Reynoso S, de Pádua KS, Giordano D, Kublickas M, Acosta A, WHO 2005 global survey on maternal and perinatal health research group: **Caesarean delivery rates and pregnancy outcomes: the 2005 WHO global survey on maternal and perinatal health in Latin America**. *Lancet* 2006, 367:1819-1829.

Publish with **Bio Med Central** and every scientist can read your work free of charge

"BioMed Central will be the most significant development for disseminating the results of biomedical research in our lifetime."

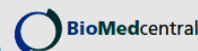
Sir Paul Nurse, Cancer Research UK

Your research papers will be:

- available free of charge to the entire biomedical community
- peer reviewed and published immediately upon acceptance
- cited in PubMed and archived on PubMed Central
- yours — you keep the copyright

Submit your manuscript here:

http://www.biomedcentral.com/info/publishing_adv.asp



7.3. Anexo 3 – Ficha para coleta manual de dados

 Rede Nacional de Vigilância de Morbidade Materna Grave - FORMULÁRIO DE COLETA MANUAL	
IDENTIFICAÇÃO	
1. Centro do Estudo*:	
2. Subject ID*:	
3. Person ID*:	
Data de nascimento*:	
DADOS PESSOAIS	
4. Idade em anos completos*:	
5. Cor: ☐ 1 negra ☐ 2 branca ☐ 3 indígena ☐ 4 amarela ☐ 5 outro ☐ 8 não consta	
6. Escolaridade: ☐ 1 analfabeta ☐ 2 Fundamental incompleto ☐ 3 Fundamental ☐ 4 Médio incompleto ☐ 5 Médio ☐ 6 Superior incompleto ☐ 7 Superior ☐ 8 não consta	
7. Estado civil: ☐ 1 casada/amasiada ☐ 2 solteira ☐ 3 separada/divorciada ☐ 4 viúva ☐ 8 não consta	
8. Peso em kg:	
9. Altura em m:	
10. Data da internação no centro*:	
11. A paciente fazia pré-natal no serviço* ☐ 1 sim ☐ 2 não ☐ 3 sem pré-natal ☐ 8 não consta	
12. Como foi o acesso da mulher ao centro* ☐ 1 procura espontânea ☐ 6 encaminhamento da própria instituição ☐ 2 transferência por serviço de resgate/emergência ☐ 8 não consta ☐ 3 transferência inter hospitalar programada ☐ 4 transferência inter hospitalar não programada ☐ 5 encaminhamento de outro serviço	
13. Qual cobertura financeira majoritária do pré-natal? ☐ 1 público ☐ 2 privado ☐ 3 seguro saúde/convênio ☐ 4 sem pré-natal ☐ 8 não consta	
14. Qual cobertura financeira majoritária da internação*? ☐ 1 público ☐ 2 privado ☐ 3 seguro saúde/convênio ☐ 8 não consta	
DADOS OBSTÉTRICOS	
15. Número de gestações*:	
16. Número de partos*:	
17. Número de abortos*:	
18. Número de cesáreas prévias*:	
19. Número de nascidos vivos*:	
20. Anos desde o último parto:	
21. A mulher possui cirurgia uterina prévia? (excluindo cesárea seg. transv) ☐ 1 sim ☐ 2 não ☐ 8 não consta	
22. Número de consultas de pré-natal*:	
23. A mulher estava grávida quando foi admitida* ☐ 1 sim ☐ 2 não ☐ 8 não consta	
24. Idade gestacional na internação*:	
25. Forma de início do trabalho de parto*: ☐ 1 espontâneo ☐ 2 induzido ☐ 3 sem trabalho de parto ☐ 4 aborto ☐ 5 continua grávida ☐ 8 não consta	
26. Data da resolução da gestação:	
27. Idade gestacional na resolução*:	
28. Como foi ultimada a gestação? ☐ 1 parto vaginal ☐ 5 aborto ☐ 2 parto vaginal operatório ☐ 6 prenhez ectópica ☐ 3 parto cesárea antes do início do trabalho de parto ☐ 7 continua grávida ☐ 4 parto cesárea após o início do trabalho de parto ☐ 8 não consta	
ABORTO	
29. Como se iniciou o aborto? ☐ 1 espontâneo ☐ 2 induzido ☐ 8 não consta	
30. O aborto foi mais provavelmente seguro ou inseguro? ☐ 1 seguro ☐ 2 inseguro ☐ 8 não consta	
31. Quais procedimentos foram realizados? ☐ 1 dilatação e/ou curetagem ☐ 2 ocitocina ☐ 3 vácuo aspiração ☐ 4 prostaglandinas ☐ 5 outros ☐ 6 nenhum ☐ 8 não consta	
32. Se outro procedimento, especifique:	
DADOS DO RN	
33. Número total de nascidos:	
34. Qual era a apresentação fetal ao nascimento? ☐ 1 cefálico ☐ 2 pélvico ☐ 3 outro ☐ 8 não consta	
35. Sexo: ☐ 1 feminino ☐ 2 masculino ☐ 3 indeterminado ☐ 8 não consta	
36. Condição do nascimento: ☐ 1 vivo ☐ 3 natimorto anteparto ☐ 2 natimorto intra-parto ☐ 8 não consta	
37. Qual foi o Apgar de 1º. Minuto?	
38. Qual foi o Apgar de 5º. Minuto?	
39. Peso em gramas:	
40. Desfecho neonatal: ☐ 1 alta ☐ 2 internado ☐ 3 óbito neonatal precoce (<7dias) ☐ 4 óbito neonatal tardio (8-28 dias) ☐ 5 transferido ☐ 8 não consta	
41. Se gemelar, informe os dados dos outros RN:	
CONDIÇÕES MATERNAS PRÉ-EXISTENTES	
42. A mulher apresentava alguma condição patológica/ de risco prévios à gestação* ☐ 1 sim ☐ 2 não ☐ 8 não consta	
43. Quais condições estavam presentes? ☐ 1 hipertensão arterial crônica ☐ 9 anemia falciforme-talassemia ☐ 2 obesidade ☐ 10 HIV/AIDS ☐ 3 baixo peso ☐ 11 tireoidopatias ☐ 4 diabetes mellitus ☐ 12 doenças neurológicas / epilepsia ☐ 5 tabagismo ☐ 13 collagenoses ☐ 6 doenças cardíacas ☐ 14 neoplasias ☐ 7 doenças respiratórias ☐ 15 outro ☐ 8 doenças renais ☐ 16 drogadição	
44. Se outra condição patológica, especifique:	
CONDIÇÕES POTENCIALMENTE AMEAÇADORAS DA VIDA	
45. Houve alguma complicação hemorrágica* ☐ 1 sim ☐ 2 não ☐ 8 não consta	
46. Qual complicação hemorrágica ocorreu no período* ☐ 1 descolamento prematuro de placenta ☐ 5 hemorragia grave por aborto ☐ 2 placenta prévia/acreta/incrreta/percreta ☐ 6 hemorragia pós parto ☐ 3 prenhez ectópica complicada ☐ 7 outra hemorragia grave ☐ 4 rotura uterina ☐ 8 não houve/não consta	
47. Se HEMORRAGIA PÓS- PARTO, especifique: ☐ 1 atonia ☐ 2 retenção placentária ☐ 3 lacerações de trajeto ☐ 4 coagulopatia ☐ 5 inversão uterina ☐ 6 outra causa obstétrica	

48. Houve alguma complicação hipertensiva?*[] 1 sim [] 2 não [] 8 não consta

49. Qual complicação hipertensiva ocorreu no período?*

[] 1 pré-eclâmpsia grave [] 2 eclâmpsia [] 3 hipertensão grave
[] 4 HELLP síndrome [] 5 fígado gorduroso [] 8 não houve / não consta

50. Houve alguma outra complicação?*[] 1 sim [] 2 não [] 8 não consta

51. Quais complicações?*

[] 1 edema pulmonar [] 2 convulsões [] 3 trombocitopenia < 100 mil
[] 4 crise tireotóxica [] 5 choque [] 6 insuf. respiratória aguda
[] 7 acidose [] 8 cardiopatia [] 9 AVC
[] 10 dist. de coagulação [] 11 CIVD [] 12 tromboembolismo
[] 13 cetoacidose diabética [] 14 icterícia/dif. hepática [] 15 meningite
[] 16 sepse grave [] 17 IRA [] 88 não houve / não consta
[] 18 complicação associada à suspeita ou confirmação de Influenza A (H1N1)

52. Se SEPSE GRAVE, especifique o foco:

[] 1 endometrite pós-parto [] 2 endometrite pós-aborto [] 3 foco pulmonar
[] 4 foco urinário [] 5 outro [] 8 não consta [] 9 ignorado

53. Se outro foco, especifique: _____

54. A mulher apresentou alguma das condições de manejo de gravidade?*

[] 1 sim [] 2 não [] 8 não consta

55. Quais condições estavam presentes?*

[] 1 transfusão de hemoderivados [] 6 retorno à sala cirúrgica
[] 2 acesso venoso central [] 7 histerectomia/laparotomia
[] 3 admissão em UTI [] 8 uso de sulfato de magnésio
[] 4 hospitalização prolongada (>7 dias) [] 9 outro proc. cirúrgico maior
[] 5 intubação não relacionada à anestesia [] 88 não houve/não consta

CRITÉRIOS DE NEAR MISS MATERNO

56. A mulher apresentou algum dos critérios clínicos de near miss?*

[] 1 sim [] 2 não [] 8 não consta

57. Se SIM, indique quais*:

[] 1 cianose [] 9 acidente vascular cerebral
[] 2 gasping [] 10 convulsão não controlada – paralisia total
[] 3 FR > 40 ou < 6 [] 11 icterícia na presença de pré-eclâmpsia
[] 4 choque [] 88 não houve / não consta
[] 5 oligúria não responsiva a fluidos ou diuréticos
[] 6 distúrbios de coagulação
[] 7 perda da consciência durante 12 h ou mais
[] 8 ausência de consciência E ausência de pulso-batimento cardíaco

58. A mulher apresentou algum dos critérios laboratoriais de near miss?*

[] 1 sim [] 2 não [] 8 não consta

59. Se SIM, indique quais*:

[] 1 saturação de O₂ < 90% por > 60 min.
[] 2 PaO₂/FiO₂ < 200
[] 3 creatinina ≥ 300 mmol/l ou ≥ 3,5 mg/dl
[] 4 bilirrubina ≥ 100 mmol/l ou ≥ 6 mg/dl
[] 5 pH < 7,1
[] 6 lactato > 5
[] 7 plaquetas < 50 mil
[] 8 ausência de consciência e presença de glicose e cetoácidos na urina
[] 88 não houve / não consta

60. A mulher apresentou algum dos critérios de manejo?*

[] 1 sim [] 2 não [] 8 não consta

61. Se SIM, indique quais*:

[] 1 uso de droga vasoativa contínua [] 6 R. Cardiopulm. (RCP)
[] 2 histerectomia por infecção ou hemorragia [] 88 não houve / não consta
[] 3 transfusão de ≥ 5 U de hemácias
[] 4 intubação e ventilação por ≥ 60 minutos não relacionada com anestesia
[] 5 diálise para insuficiência renal aguda

62. Alguma dessas condições já estava presente na admissão do sujeito?

[] 1 sim [] 2 não [] 3 não se aplica [] 8 não consta

DESEFECHO MATERNO

63. Data da alta, transferência ou óbito*: [] [] [] [] [] []

64. Qual foi a condição de alta da mulher?*

[] 1 alta médica [] 2 alta a pedido [] 3 transferência [] 4 óbito [] 5 evasão

65. Comentários ou observações referentes a dados incluídos e dados relativos à transferência do sujeito: _____

PESQUISA DE DEMORAS NO ATENDIMENTO

66. Durante o atendimento do caso, houve alguma demora relacionada ao serviço e/ou sistema de saúde?*[] 1 sim [] 2 não [] 9 ignorado

Se houve demora, especifique: (se NÃO houve, deixe em branco)

1 nível primário 2 nível secundário 3 nível terciário

67. Falta de medicação (sulfato, ATB, DVA, uterotônicos): []

68. Dificuldade ou problemas com transporte municipal / hospitalar: []

69. Dificuldade na comunicação (hospitalar/central reguladora): []

70. Ausência de hemoderivados: []

71. Dificuldade para monitorização (unidade de cuidados intensivos): []

72. Falta de pessoal treinado: []

73. Dificuldade de acesso ao pré-natal: []

74. Houve alguma demora relacionada ao paciente e/ou seus familiares?*

[] 1 sim [] 2 não [] 9 ignorado

75. Se resposta SIM, especifique quais:

[] 1 demora na procura ao Serv. Saúde

[] 2 dificuldade geográfica ao acesso ao Serv. Saúde

[] 3 recusa ao tratamento

[] 4 Pré-natal ausente ou inadequado

[] 5 Aborto inseguro

76. Houve alguma demora na assistência relacionada aos profissionais de saúde?*

[] 1 sim [] 2 não [] 9 ignorado

Se houve demora, especifique: (se NÃO houve, deixe em branco)

1 nível primário 2 nível secundário 3 nível terciário

77. Demora no diagnóstico: []

78. Demora no início do tratamento: []

79. Manejo inadequado do caso: []

80. Demora na referência ou transferência do caso: []

7.4. Anexo 4 – Indicadores do Cuidado Obstétrico

Razão de Condições Potencialmente ameaçadoras da Vida (RCPAV) é calculada pelo número de mulheres com condições potencialmente ameaçadoras de vida, dividido por número de nascidos vivos por 1000.
Razão de Morte Materna (RMM) é calculada pelo número de mortes maternas dividido pelo número de nascidos vivos por 100. 000.
Razão de <i>Near Miss</i> Materno (RNMM) é calculada pelo número de mulheres com <i>Near Miss</i> Materno dividido pelo número de nascidos vivos por 1000.
Razão de Desfecho Materno Grave (RDMG) é calculada pelo número de mulheres que evoluíram para a morte somado ao número de mulheres com <i>Near Miss</i> , dividido pelo número de nascidos vivos por 1000.
Razão de <i>Near Miss</i> Materno: Razão de Morte Materna (RNMM: RMM): refere-se à proporção entre RNMM e RMM, também conhecida pelo número de casos por fatalidade.
Índice de Mortalidade (IM) é calculado pelo número de mortes maternas dividido pelo número de mortes maternas somado ao número de mulheres com <i>Near Miss</i> .

7.5. Anexo 5 – Rede Brasileira de Estudos em Saúde Reprodutiva e Perinatal

CENTROS PARTICIPANTES

Maternidade Cidade Nova Dona Nazarina Daou	Manaus, AM
Maternidade Climério de Oliveira	Salvador, BA
Maternidade Escola Assis Chateaubriand	Fortaleza, CE
Hospital Geral Dr. César Cals	Fortaleza, CE
hospital Geral de Fortaleza	Fortaleza, CE
Maternidade Odete Valadares	Belo Horizonte, MG
Hospital Materno Infantil de Goiânia	Goiânia, GO
Centro Integrado de Saúde Amaury de medeiros	Recife, PE
IMIP Inst. Materno Infantil de Pernambuco	Recife, PE
Hospital das Clínicas da UFPE	Recife, PE
Instituto de Saúde Elídio de Almeida (ISEA)	Campina Grande, PB
Hospital Universitário da UFMA	São Luis, MA
Hospital Universitário Lauro Vanderley da UFPB	João Pessoa, PB
Hospital das clínicas da Universidade Federal do Parana	Curitiba, PR
Hospital Maternidade Fernando Magalhães	Rio de Janeiro, RJ
Hospital das Clínicas da UFRGS	Porto Alegre, RS
Hospital da Mulher - CAISM / UNICAMP	Campinas, SP
Hospital Maternidade Celso Pierro - PUC	Campinas, SP
FIOCRUZ - Instituto Fernandes figueira	Rio de Janeiro, RJ
Hospital israelita Albert Einstein	São Paulo, SP
Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP	Botucatu, SP
Faculdade de Medicina de Jundiaí	Jundiaí, SP
Hospita das Clínicas da FMRPUSP	Ribeirão Preto, SP
Santa Casa de Limeira	Limeira, SP
Santa Casa de São Carlos	São Carlos, SP
Casa Maternal Leonor Mendes de Barros	São Paulo, SP
Hospital São Paulo - UNIFESP	São Paulo, SP