

UNIVERSIDADE DE PASSO FUNDO
FACULDADE DE EDUCAÇÃO FÍSICA E FISIOTERAPIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENVELHECIMENTO HUMANO

**Crescimento físico e desenvolvimento motor em bebês prematuros
menores que 1500 gramas acompanhados até os 2 anos**

Fernanda Gabriella Bezerra de Araujo Almeida

Passo Fundo

2016

Fernanda Gabriella Bezerra de Araujo Almeida

Crescimento físico e desenvolvimento motor em bebês prematuros menores que 1500 gramas acompanhados até os 2 anos

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Envelhecimento Humano da Faculdade de Educação Física e Fisioterapia da Universidade de Passo Fundo, como requisito parcial para obtenção de título de Mestre em Envelhecimento Humano.

Orientador:

Profa. Dra. Telma Elita Bertolin

Coorientador:

Profa. Dra. Wania Eloisa Ebert Cechin

Passo Fundo

2016

CIP – Catalogação na Publicação

- A447c Almeida, Fernanda Gabriella Bezerra de Araujo
Crescimento físico e desenvolvimento motor em bebês
prematturos menores que 1500 gramas acompanhados até os 2
anos / Fernanda Gabriella Bezerra de Araujo Almeida. – 2016.
67 f.; 30 cm.
- Dissertação (Mestrado em Envelhecimento Humano) –
Universidade de Passo Fundo, 2016.
Orientadora: Profa. Dra. Telma Elita Bertolin.
Coorientadora: Profa. Dra. Wania Eloisa Ebert Cechin.
1. Prematturos- Desenvolvimento. 2. Idosos- Doenças.
3. Capacidade motora nas crianças. I. Bertolin, Telma Elita,
orientadora. III. Cechin, Wania Eloisa Ebert, coorientadora. IV.
Título.

CDU: 613.98

Catalogação: Bibliotecária Cristina Troller - CRB 10/1430

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO



PPGEH

Programa de Pós-Graduação em Envelhecimento Humano
Faculdade de Educação Física e Fisioterapia - FEFF

A Banca Examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação:

**"Crescimento físico e desenvolvimento motor em bebês prematuros menores que 1500 gramas
acompanhados até os 2 anos"**

Elaborada por

FERNANDA GABRIELLA BEZERRA DE ARAÚJO ALMEIDA

Como requisito parcial para a obtenção do grau de
"Mestre em Envelhecimento Humano"

Aprovado em: 03/06/2016
Pela Banca Examinadora

Prof. Dr. Telma Elita Bertolin
Orientadora e Presidente da Banca Examinadora

Prof. Dr. Wânia Eleoisa Ebert Cechin
Coorientadora - Universidade de Passo Fundo - UFF/PM

Prof. Dr. Marlene Doring
Universidade de Passo Fundo - UFF/PPGEH

Prof. Dr. Cassiano Mateus Forcelini
Universidade de Passo Fundo - UFF/PM

Prof. Dr. Tatiana Oro
Universidade de Passo Fundo - UFF/PPGCTA

DEDICATÓRIA

Ao meu amado esposo.

AGRADECIMENTOS

A DEUS pela força e grande oportunidade de realizar este sonho.

Ao meu esposo, Timóteo, meu maior incentivador, exemplo e inspiração.

Aos meus pais, pelo amor incondicional e esforço para me dar a melhor educação.

À minha orientadora, Telma, pela orientação oferecida.

À minha coorientadora, Wania pela excelência e talento ao cuidar dos prematuros.

As médicas da CTI Neonatal e Pediátrica do Hospital São Vicente de Paulo. Vocês são a minha segunda família.

A grande equipe multidisciplinar da CTI Neonatal e ambulatório de egressos, pelo carinho e dedicação oferecidos a mim e aos nossos prematurinhos.

"E tudo quanto fizerdes, fazei-o de todo o coração, como ao Senhor, e não aos homens"

(Colossenses 3:23)

RESUMO

Almeida, Fernanda Gabriella Bezerra de Araujo. Crescimento físico e desenvolvimento motor em bebês prematuros menores que 1500 gramas acompanhados até os 2 anos. 2016. 67 f. Dissertação (Mestrado em Envelhecimento Humano) – Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo, 2016

Introdução: O desenvolvimento humano é completado durante os primeiros mil dias depois da concepção, ou seja, durante a vida intra-uterina e infância. Pessoas que nasceram com baixo peso e prematuras são mais vulneráveis a doenças crônicas na idade adulta. Insultos que levam à alteração do crescimento em fases precoces da vida podem resultar em déficit permanente na estrutura ou função do organismo em envelhecimento, como exemplificado pela relação entre a restrição do crescimento intra-uterino e o desenvolvimento da síndrome metabólica do adulto, responsável por grande parte dos problemas de saúde da população idosa. **Objetivos:** Avaliar o crescimento físico e o desenvolvimento motor de prematuros < 1500 gramas acompanhados até os dois anos de vida e observar a diferença clínica entre os grupos menor do que 1000 g e entre 1001 e 1500 g. Analisar possíveis correlações entre alterações do desenvolvimento motor e crescimento físico anormal. **Métodos:** Estudo retrospectivo de coorte de prematuros que concluíram o acompanhamento aos dois anos de vida no ambulatório de egressos da CTI Neonatal de um hospital filantrópico, no Sul do Brasil. **Resultados:** A amostra constituiu-se de 82 prematuros, sendo 62,2% do sexo feminino, com peso médio ao nascer de 1127,8 gramas, variando de 460 a 1485 gramas, idade gestacional média de 29,2 semanas, variando de 24 a 35 semanas. Desenvolvimento motor atípico foi encontrado em 29,3% das crianças ao fim do 1º semestre, 26,8% no final do 2º semestre e 16% no final do 4º semestre. Aos dois anos de vida foi detectado atraso do desenvolvimento neuropsicomotor em 19,8%, paralisia cerebral foi encontrada em 4,9% e déficit auditivo em 2,4%. Pacientes com paralisia cerebral apresentaram menor perímetro cefálico durante todo o acompanhamento. **Conclusões:** O número de prematuros com alterações de crescimento e desenvolvimento decresceram ao longo do acompanhamento, provavelmente em decorrências dos tratamentos, orientações e estimulações oferecidas. Foi demonstrada a relação entre alteração do perímetro cefálico e paralisia cerebral e entre alterações morfológicas cerebrais e atraso do desenvolvimento.

Palavras-chave: 1. Prematuridade. 2. Crescimento. 3. Desenvolvimento. 4. Envelhecimento humano. 5. Origem fetal das doenças do adulto.

ABSTRACT

Almeida, Fernanda Gabriela Bezerra de Araujo. Physical growth and motor development in premature infants less than 1500 grams followed up 2 years. 2016. 67 f. Dissertation (Masters in Human Aging) – University of Passo Fundo, Passo Fundo, 2016.

Introduction: Human development is completed during the first one thousand days after conception, *ie* during the intrauterine and childhood life. Premature infants are more vulnerable to chronic diseases in adulthood. Insults that lead to changes in growth in early life can result in a permanent deficit in the structure or function of the body in aging, as exemplified by the relationship between the intrauterine growth restriction and the development of metabolic syndrome in adulthood, responsible for a great number of health problems in the elderly population. **Objectives:** To assess the physical growth and motor development of preterm infants < 1500 g followed by two years of life observing the clinical differences between the groups lower than 1000g and between 1001 and 1500 g. Analyze possible correlations between changes in motor development and abnormal physical growth. **Methods:** Retrospective cohort study of premature infants who completed the follow-up up to two years of life in an outpatient clinic in southern Brazil. **Results:** The sample consisted of 82 premature infants, 62.2% female, with an average birth weight of 1127.8 grams, ranging from 460 to 1485 g with a mean gestational age of 29.2 weeks, ranging from 24 to 35 weeks. Atypical motor development was found in 29.3% of children at the end of the 1st semester, 26.8% at the end of the 2nd semester and 16% at the end of the 4th semester. At two years of life, it was detected delayed neurodevelopment in 19.8%, cerebral palsy in 4.9% and hearing loss in 2.4%. Patients with cerebral palsy had lower head circumference during the monitoring. **Conclusions:** The number of premature infants with growth and developmental impairment decreased during follow-up, probably secondary to rehabilitation treatments, orientations and physical stimulations offered. The relationship between small head circumference and cerebral palsy, and between brain morphology changes and developmental delay, were demonstrated.

Key words: 1. Prematurity. 2. Growth. 3. Development. 4. Human aging. 5. Developmental origins of adult diseases.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Gráfico para marcação do peso de acordo com escore Z da OMS 22
- Figura 2 - Tendência de *catch-up*: evolução da média de escore Z do Peso 33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Principais características perinatais dos RN's avaliados	31
Tabela 2 - Patologias frequentes durante a internação hospitalar	32
Tabela 3 - Acompanhamento das médias de crescimento	34
Tabela 4 - Porcentagens de crianças com medidas normais (escore Z entre 0 e 3).....	34
Tabela 5 - Características clínicas dos pacientes estudados - n (%).....	43
Tabela 6 - Resultados do acompanhamento para os pacientes com hemorragia intracraniana, hidrocefalia ou leucoencefalomalácia periventricular	44
Tabela 7 - Média e desvio padrão das principais características clínicas e comparação entre pacientes com e sem alterações ultrassonográficas	45
Tabela 8 - Teste de Mann-Whitney para grau de hemorragia entre sexo e os principais resultados analisados.....	46

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Linha do tempo em semanas gestacionais.....	19
Quadro 2 - Problemas associados à prematuridade	20

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CTI = centro de terapia intensiva

DMH = doença da membrana hialina

OMS = Organização Mundial de Saúde

PC = perímetro cefálico

RN = recém-nascido

RNPT = recém-nascido prematuro

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1	<i>Etiologia do nascimento prematuro</i>	19
2.2	<i>Problemas e patologias associadas à prematuridade</i>	20
2.3	<i>Crescimento</i>	21
2.4	<i>Desenvolvimento</i>	23
2.5	<i>Origens desenvolvimentistas da saúde e da doença</i>	24
3	PRODUÇÃO CIENTÍFICA I: CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO DE BEBÊS PREMATUROS MENORES QUE 1500 GRAMAS ACOMPANHADOS ATÉ OS 2 ANOS DE VIDA	26
	<i>Resumo</i>	26
3.1	<i>Introdução</i>	27
3.2	<i>Metodologia</i>	28
3.3	<i>Resultados</i>	30
3.4	<i>Discussão</i>	35
3.5	<i>Conclusões</i>	36
	<i>Referências</i>	38
4	PRODUÇÃO CIENTÍFICA II: ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS CEREBRAIS EM PREMATUROS MENORES QUE 1500 GRAMAS	40
	<i>Resumo</i>	40
4.1	<i>Introdução</i>	40
4.2	<i>Metodologia</i>	41
4.3	<i>Resultados</i>	42
4.4	<i>Discussão</i>	46
4.5	<i>Conclusões</i>	48
	<i>Referências</i>	49
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	51
	REFERÊNCIAS	52
	ANEXOS	58
Anexo A.	<i>Parecer do comitê de ética em pesquisa</i>	59
	APÊNDICES	63
Apêndice A.	<i>Questionário para coleta de dados em prontuários</i>	64

1 INTRODUÇÃO

A prematuridade, definida como o nascimento antes das 37 semanas de gestação, é a causa isolada mais importante de maus resultados infantis, em termos de sobrevivência e qualidade de vida futura. Os bebês prematuros são particularmente vulneráveis a complicações e sequelas devido a alta incidência de insuficiência respiratória, dificuldade de alimentação, regulação de temperatura corporal insuficiente e alto risco de infecção (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015).

Estimativas recentes da Organização mundial de Saúde (OMS), apontam que ocorram 15 milhões de nascimentos prematuros anualmente, aproximadamente 11% do total de nascimentos. O Brasil é o décimo país do mundo com maior número absoluto de nascimentos pré termo. Esta alta prevalência de nascimentos prematuros é motivo de grande preocupação devido à alta letalidade, as complicações associadas à prematuridade e ao alto custo econômico e social a curto e longo prazo (UNICEF, 2013; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015).

Os contínuos avanços em terapia intensiva neonatal levaram à diminuição da mortalidade de recém-nascidos (RN) prematuros com peso de nascimento e idade gestacional progressivamente menores, aumentando a preocupação dos profissionais de saúde e familiares com a qualidade da vida desses indivíduos, seu crescimento somático e seu desenvolvimento neuropsicomotor. Diante dessa nova realidade de sobrevida dos prematuros, é difícil prever como será o crescimento de um prematuro de muito baixo peso. Nas crianças nascidas prematuras, a deficiência pôndero estatural observada nos primeiros meses de vida pode persistir por toda a infância, adolescência e idade adulta (CARDOSO-DEMARTINI et al., 2011). Cada vez mais, vem sendo salientada a relação determinante entre a vida intrauterina, as condições de saúde ao nascimento e no período neonatal e os

problemas crônico-degenerativos durante o envelhecimento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

No início do século passado crianças nascidas prematuras, com peso de 2 kg ou menos, ficavam numa ala específica dos hospitais esperando a morte. Não havia conhecimento nem tecnologia nesta área da medicina. Em 1963 o presidente John F. Kennedy, perdeu seu filho, Patrick, nascido prematuro com 2100 gramas, devido a doença da membrana hialina (DMH), causada pela imaturidade pulmonar. A partir de então os Estados Unidos da América, passaram a investir milhões de dólares em pesquisa e tecnologia em neonatologia. Apenas na década de 80 foi possível produzir em laboratório o surfactante, medicamento utilizado para tratamento para DMH. Na década de 90, ocorreram avanços importantes na estrutura dos centros de terapia intensiva (CTI) Neonatais com incubadoras mais modernas e equipamentos mais delicados, aumentando assim, a sobrevida destas crianças. Assim, a taxa de sobrevivência de um bebê com DMH em 1960 era de 5%, passou a 95% no ano 2000 (PHILIP, 2005; RYAN, 2015).

Sabemos que o processo de envelhecimento inicia imediatamente após o nascimento, desta forma precisamos entender como ocorrerá o crescimento, o desenvolvimento e o envelhecimento dos indivíduos que nasceram prematuros, menores que 1.500 gramas, com alguns órgãos ainda não desenvolvidos para a vida extra uterina. Como estes bebês reagirão às intervenções para manutenção da vida no estressante ambiente de CTI? Que características importantes iremos encontrar ao acompanhá-los por 2 anos? Os resultados encontrados serão diferentes se compararmos prematuros com peso de nascimento < 1000 gramas com aqueles de 1.001 a 1500 gramas? Qual a incidência de alterações do crescimento e desenvolvimento no início do acompanhamento pós alta hospitalar e aos dois anos de vida? A incidência diminui com as intervenções realizadas no acompanhamento? Existe relação entre o peso ao nascer e paralisia cerebral aos 2 anos? Existe relação entre alterações do desenvolvimento aos

dois anos de vida e perímetro cefálico (PC) ou a estatura? Os Objetivos do presente trabalho foram elucidar estas questões.

Na revisão de literatura foram citados alguns conceitos importantes em relação à prematuridade, ao crescimento e ao desenvolvimento. A revisão de literatura demonstrou a carência de estudos longitudinais de indivíduos nascidos prematuros por longos períodos de tempo.

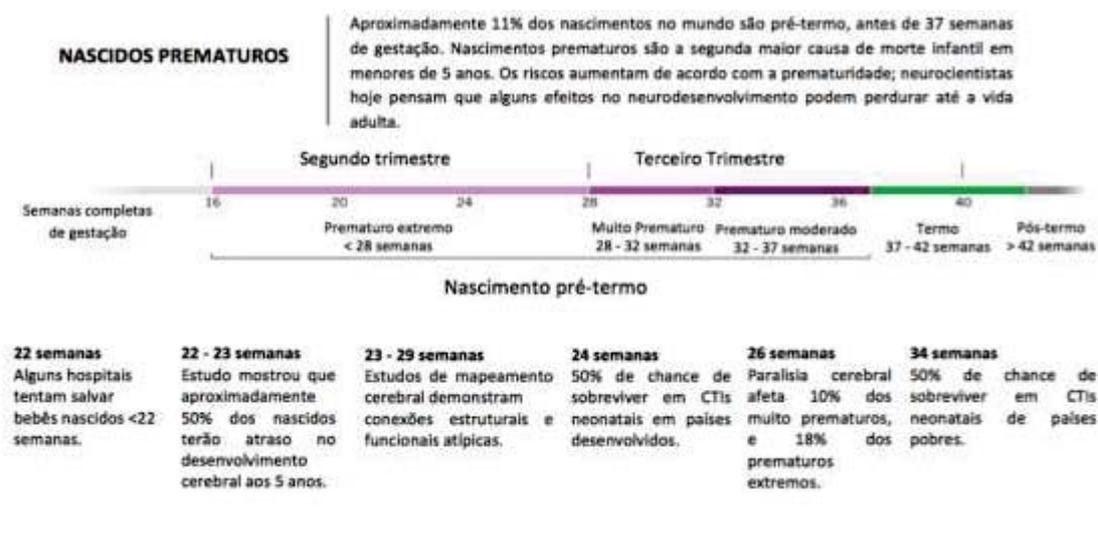
2 REVISÃO DA LITERATURA

Como mencionado anteriormente, o nascimento prematuro é aquele que ocorre antes da 37ª semana de gestação (CLOHERTY; EICHENWALD; STARK, 2015). Os prematuros de baixo peso ao nascer, peso de nascimento menor que 1500 gramas, representam um delicado grupo de indivíduos fisiologicamente imaturos para o ambiente extrauterino. Eles são extremamente sensíveis a pequenas alterações no manejo respiratório, na pressão arterial, na infusão intravenosa de líquidos, na nutrição e em praticamente todos os outros aspectos da manutenção da vida (AGRANONIK, 2016; LANSKY et al., 2014; PROCIANOY; GUINSBURG, 2005).

As maiores taxas de mortalidade infantil estiveram relacionadas ao baixo peso ao nascer, especialmente em RNs com peso inferior a 1500 gramas e idade gestacional inferior a 32 semanas. A taxa de sobrevivência de prematuros com menos de 23 semanas de idade gestacional é zero; a taxa de sobrevivência de prematuros com 23, 24 e 25 semanas são, respectivamente, 15, 55 e 79% em países desenvolvidos (CLOHERTY; EICHENWALD; STARK, 2015). Dados nacionais de coorte realizada com prematuros de 25 a 31 semanas apontaram sobrevivência de acordo com as idades gestacionais de 25, 28 e 31 semanas de 52%, 67% e 88%, respectivamente (AGRANONIK, 2016; ALMEIDA et al., 2008; CASTRO; RUGOLO; MARGOTTO, 2012).

O Quadro 1 descreve dados epidemiológicos de morbimortalidade em prematuros conforme idade gestacional e fase de maturação.

Quadro 1 - Linha do tempo em semanas gestacionais



Fonte: modificado de (ABBOTT, 2015)

2.1 Etiologia do nascimento prematuro

Na maioria dos casos, o nascimento prematuro está relacionado a causas maternas. Em países desenvolvidos, ele está relacionado à idade materna avançada, técnicas de fertilização, gravidez gemelar, abortos anteriores e tabagismo (DELNORD; BLONDEL; ZEITLIN, 2015). No Brasil, país heterogêneo e em desenvolvimento, as causas anteriormente citadas são comuns, porém, as principais causas estão relacionadas ao baixo nível socioeconômico e a baixa adesão ao acompanhamento pré-natal (UNICEF, 2013). Outras causas frequentes estão listadas a seguir: atividade materna que exige longos períodos em pé ou estresse intenso, doença materna aguda ou crônica, desnutrição, obesidade, malformações uterinas, trauma, hipertensão e infecções (CLOHERTY; EICHENWALD; STARK, 2015).

2.2 Problemas e patologias associados à prematuridade

Para melhor compreensão, da problemática que o nascimento prematuro pode gerar na vida do indivíduo, de maneira sucinta, as principais complicações associadas estão listadas na Tabela 1 (ANAND; NAIR, 2014; CABRAL; BELIK, 2013; PROCIANOY; SILVEIRA, 2001; SANTOS et al., 2008; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015).

Quadro 2 - Problemas associados à prematuridade

Respiratórios	Depressão respiratória perinatal na sala de parto
	Síndrome da Angústia Respiratória do RN (SDR) anteriormente chamada de DMH
	Apneias
	Displasia Broncopulmonar (DBP)
Neurológicos	Asfixia perinatal
	Paralisia cerebral
	Retardo Mental
	Hemorragia intracraniana
	Crises convulsivas
Cardiovasculares	Hipotensão, hipovolemia, choque
	Persistência do canal arterial (PCA)
	Insuficiência cardíaca
Hematológicos	Anemia
	Hiperbilirrubinemia
Nutricional	Desnutrição
Gastrointestinal	Enterocolite
Metabólicos	Distúrbios de glicemia
	Distúrbios eletrolíticos
Renal	Insuficiência renal
Temperatura	Hipotermia e hipertermia
Imunológico	Risco aumentado de infecções
Oftalmológico	Retinopatia e cegueira
Auditivo	Surdez

2.3 Crescimento

A avaliação do crescimento é um procedimento rotineiro, envolve a obtenção de medidas antropométricas que deverão ser comparadas com os dados fornecidos por gráficos padronizados, de acordo com a idade e o sexo, apresentados na forma de escore Z (Figura 4) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). As medidas usualmente utilizadas como índices de crescimento são: peso, estatura e PC. O crescimento não deve ser avaliado com base em uma única avaliação antropométrica, pois as medidas obtidas em uma determinada idade caracterizam apenas o status atual de crescimento da criança. Nos prematuros, é essencial monitorar a taxa de crescimento e comparar sua evolução em curvas padrão (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011). Nos principais estudos a curva padrão utilizada é o escore Z, o que permite situar a distância entre as medidas do paciente e a média da população normal, Z zero. Para marcações nos gráficos de crescimento, é utilizado o conceito de idade corrigida que traduz o ajuste da idade cronológica em função do grau de prematuridade. Considerando que o ideal seria nascer com 40 semanas de idade gestacional, deve-se descontar da idade cronológica do prematuro as semanas que faltaram para sua idade gestacional atingir 40 semanas, ou seja, idade corrigida = idade cronológica - (40 semanas - idade gestacional em semanas) (RUGOLO, 2005).

Prematuros extremos são expostos a vários fatores que podem comprometer seu crescimento, destacando-se a limitação e a dificuldade na oferta nutricional durante o longo período de internação na CTI, as doenças crônicas, as reinternações nos primeiros anos, o baixo nível socioeconômico familiar (CAMELO JR.; MARTINEZ, 2005; RUGOLO et al., 2007)

O padrão de crescimento de crianças prematuras nos primeiros anos de vida tem características diferentes de crianças nascidas à termo normais. Alguns prematuros apresentam uma velocidade aumentada de crescimento, também chamada de *catch-up growth*, nestes primeiros anos e isto pode influenciar o padrão de recuperação das curvas de crescimento sugerindo que quanto mais rápida a recuperação, maior o risco de problemas cardiovasculares e metabólicos posteriormente (EUSER et al., 2008). O

catch-up é a recuperação do escore $Z \geq 0,67$ e uma ascensão significativa da curva de crescimento. A recuperação ocorre, na maioria dos casos, primeiramente no PC, até os 12 meses de vida, seguida pela recuperação da estatura e, por último, do peso (CARDOSO-DEMARTINI et al., 2011).

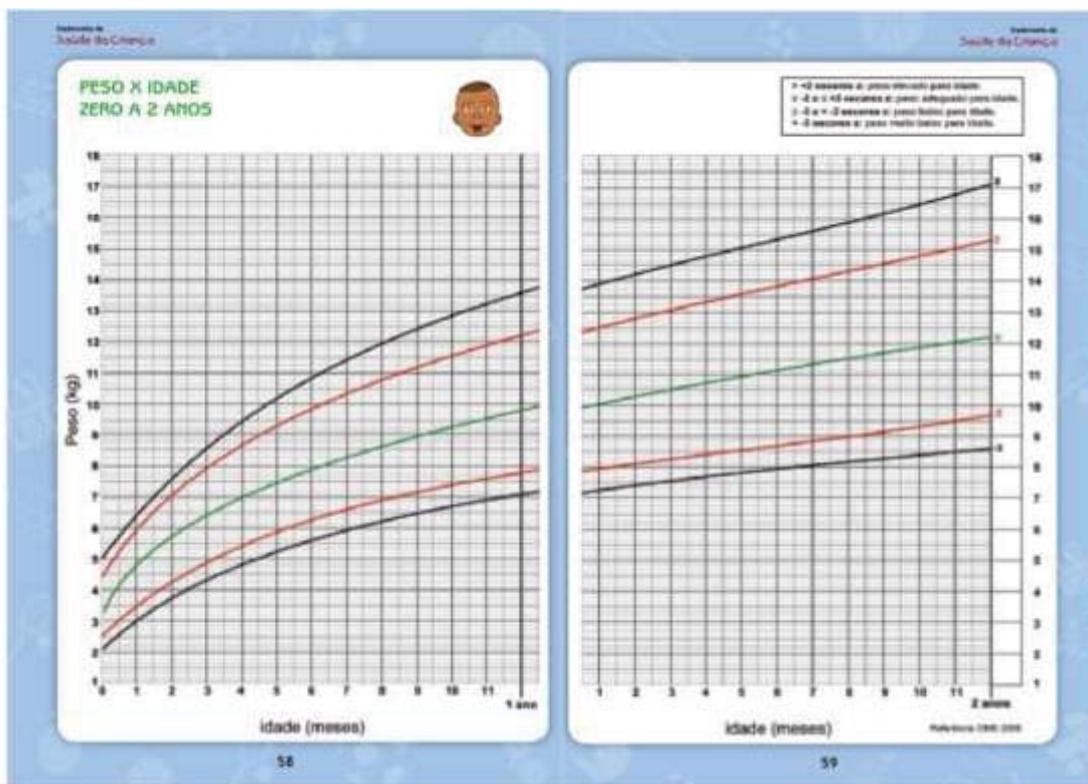


Figura 1 - Gráfico para marcação do peso de acordo com escore Z da OMS
Fonte: (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013)

As repercussões do *catch-up* a curto e a longo prazo são vistas como um dilema: por um lado, a necessidade que se ganhe peso a fim de reduzir o déficit nutricional, o que poderia levar a uma maior morbimortalidade nos primeiros anos de vida com comprometimento cerebral e déficit intelectual, por outro, o ganho acelerado de peso estaria associado a maior risco de doenças cardiovasculares e síndrome metabólica na adolescência e na vida adulta (SANTIAGO et al., 2014; VAAG, 2009).

Cardoso-Demartini e cols, em 2011, relataram que aproximadamente 80% dos prematuros apresentam recuperação de crescimento nos primeiros dois anos de vida. A recuperação tardia do crescimento poderia ocorrer até os 14 anos. Estudos com adultos nascidos muito prematuros, com peso de nascimento menor que 1500 gramas, ainda são raros (EUSER et al., 2008; SICES et al., 2007).

2.4 *Desenvolvimento*

O aumento da sobrevivência de prematuros cada vez menores e mais imaturos impõe o questionamento quanto à qualidade de vida futura destes pequenos, os aspectos éticos dos limites de investimento, o elevado custo da assistência neonatal e os custos econômicos e sociais dos cuidados pós alta aos RNs sequelados (RUGOLO, 2005). Desordens do desenvolvimento psicomotor e sequelas neurológicas são as complicações com maiores influências na qualidade de vida. Os principais fatores de risco para maus resultados neurológicos são: idade gestacional ≤ 25 semanas, peso ao nascer < 750 gramas, alterações graves na ultrassonografia de crânio (leucomalácia periventricular, hemorragia intracraniana graus 3 e 4, hidrocefalia), morbidade neonatal grave, uso de corticoide pós-natal e PC anormal na alta (FILY, 2006).

A investigação alterações no desenvolvimento é o objetivo principal do acompanhamento (*follow-up*) após a alta hospitalar, sendo considerado parte crítica dos cuidados intensivos. Nas consultas de acompanhamento são realizados exame físico e neurológico sistematizados, além da avaliação dos marcos do desenvolvimento neuropsicomotor (RUGOLO, 2012). Anormalidades neurológicas transitórias, envolvendo postura, habilidades motoras finas e grosseiras, coordenação e equilíbrio, reflexos e distonias (hipertonia ou hipotonia), são detectados em 40 a 80% dos casos, desaparecendo até o segundo ano de vida. Exame neuropsicomotor normal no segundo semestre de vida prediz desenvolvimento neurológico normal, enquanto que a persistência de padrões primitivos de tônus, reflexos e postura pode ser uma

anormalidade transitória ou manifestação de paralisia cerebral. Por este motivo, a acurácia no diagnóstico de paralisia cerebral é maior no segundo ano de vida, quando desaparecem as distonias transitórias. O reconhecimento precoce de alterações no neurodesenvolvimento propicia a inclusão da criança em programas específicos de intervenção, minimizando os riscos de disfunções irreversíveis e buscando uma melhor qualidade de vida (FERNANDES et al., 2012; JOHNSON; MARLOW, 2011).

Os primeiros anos de vida exercem papel relevante pois as experiências iniciais têm impacto decisivo na estrutura do cérebro e nas capacidades do indivíduo quando adulto. Assim, o acompanhamento do desenvolvimento nos primeiros anos é de extrema importância pois, nesta fase, a criança apresenta maior plasticidade cerebral (NOBRE et al., 2009). Muitas dessas crianças exibem dificuldades de aprendizado, mesmo quando consideradas aparentemente normais, além de problemas de comportamento, quando comparadas a crianças nascidas a termo. Deve-se considerar que, em muitos casos, os prematuros podem estar expostos a múltiplos riscos e que o contexto em que estão inseridos pode ser decisivo para efeitos positivos ou negativos em seu desenvolvimento (MOREIRA; MAGALHÃES; ALVES, 2014).

2.5 *Origens desenvolvimentistas da saúde e da doença*

Como outras criaturas vivas, os seres humanos são plásticos durante o seu desenvolvimento. Influências adversas podem alterar permanentemente a estrutura e função do corpo; um fenômeno conhecido como *programming*. Em modelos animais, é fácil produzir alterações na fisiologia ao longo da vida e o metabolismo da descendência por modificações menores na dieta da mãe antes ou durante gestação (NEWHAM; ROSS, 2009). Desnutrição e outras influências adversas durante o desenvolvimento alteram permanentemente a expressão do gene. Além de ocasionarem a desaceleração do crescimento, razão pela qual doenças crônicas estão associadas com baixo peso ao nascer (CAMELO JR.; MARTINEZ, 2005).

O estudo de coorte da “fome holandesa”, com população de filhos de mulheres expostas a um período de escassez alimentar, durante o cerco da Holanda pela Alemanha na Segunda Guerra Mundial. Demonstrou claramente a relação com baixo peso durante a gestação, especificamente nos primeiros trimestres, e a incidência aumentada de obesidade, diabetes, doença coronária, aterosclerose e câncer de mama; todas as doenças relacionadas ao envelhecimento celular acelerado (DE ROOIJ; ROSEBOOM, 2013; SILVEIRA et al., 2007).

O desenvolvimento humano é completado durante os primeiros mil dias depois da concepção, ou seja, durante a vida intra-uterina e infância. Há três razões que explicam porque pessoas que nasceram com baixo peso são mais vulneráveis a doenças crônicas na idade adulta: primeiro, eles têm função reduzida em órgãos chave, como os rins; segundo, eles alteraram as configurações de seu metabolismo hormonal; e terceiro, eles são mais vulneráveis a influências ambientais adversas na vida adulta (BARKER, 2012).

Estudos demonstraram o impacto da restrição do crescimento intra-uterino no desenvolvimento da síndrome metabólica do adulto (hipercolesterolemia, diabetes, hipertensão e obesidade), responsáveis por grande parte dos problemas de saúde da população idosa e por parte importante dos gastos em saúde pública dessa população, e a hipótese de que insultos que levam à alteração do crescimento em fases precoces da vida podem resultar em déficit permanente na estrutura ou função do organismo em envelhecimento (BARKER, 2007). Os resultados de vários estudos evidenciaram que o risco para o desenvolvimento de doenças crônicas na fase adulta advinha não apenas de eventos precoces da vida fetal, porém também de todo o período de desenvolvimento e ao longo da infância e adolescência (MOREIRA; GOLDANI, 2010).

3 PRODUÇÃO CIENTÍFICA I: CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO DE BEBÊS PREMATUROS < 1500 GRAMAS

Resumo

Introdução: O acompanhamento sistemático de crianças nascidas prematuras favorece a identificação precoce de anormalidades, provendo estimulações e tratamentos adequados, melhorando a funcionalidade e a qualidade de vida. **Objetivo:** Comparar alterações do crescimento físico e desenvolvimento motor entre crianças nascidas prematuras com peso de nascimento inferior a 1000 gramas e aquelas com 1000 a 1500g até os dois anos de idade gestacional corrigida (IGC). **Metodologia:** Coorte retrospectiva de prematuros <1500g, nascidos em 2011, 2012 e 2013, acompanhados em ambulatório multidisciplinar. Todas as crianças que concluíram o acompanhamento até os 2 anos de IGC foram incluídas no estudo. As avaliações foram realizadas no final do 1º, 2º e 4º semestres de vida. O desenvolvimento motor era classificado em típico e atípico e as medidas antropométricas pela IGC avaliadas por meio do escore Z. **Resultados:** Os 82 indivíduos foram separados em dois grupos, <1000g (n=20) e 1000-1500g (n=62). A amostra estudada apresentou idade gestacional média de 29,2 semanas (24-35, DP 2,314) e peso médio de 1127,8g (460-1485, DP 241,71). Houve forte tendência de *catch-up* nos dois grupos, mas no grupo <1000g ele foi mais intensa. Desenvolvimento motor atípico no final do 1º, 2º e 4º semestres, respectivamente, foi de 29,3%, 26,8% e 16%. No grupo <1000g foi mais frequente desenvolvimento motor atípico ao final do 1º semestre ($p < ,01$, FET; $\Phi = -,321$, $p < ,001$), porém esse resultado não se manteve nas outras avaliações. Pacientes com paralisia cerebral apresentaram menor média de perímetro cefálico em todas as avaliações. **Conclusão:** Crianças <1000g apresentam um *catch-up* mais acelerado em comparação ao grupo de 1000-1500g. Não houve diferença em relação ao desenvolvimento. O número de crianças que apresentavam alterações do desenvolvimento no início do acompanhamento decresceu aos dois anos de vida. Foi encontrada correlação entre alteração do desenvolvimento motor e perímetro cefálico anormal.

3.1 Introdução

De acordo com o relatório da OMS, são estimados 15 milhões de nascimentos prematuros por ano, mais de 10% de todos os nascimentos. Segundo este mesmo relatório, o Brasil é o décimo país do mundo em número absoluto de nascimentos prematuros. A estimativa de prevalência de prematuridade no Brasil é de 9,2% (UNICEF, 2013; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015).

Houve diminuição da mortalidade com os avanços do conhecimento, tecnologia e pesquisas científicas na neonatologia nos últimos anos. Em 1960 a mortalidade de bebês prematuros com peso de nascimento de aproximadamente 1 Kg era 95%, atualmente a sobrevivência dessas crianças é de 95% em países desenvolvidos (PHILIP, 2005). No Brasil as taxas de prematuridade vem aumentando desde a década de 1990 (SILVEIRA et al., 2008). O relatório anual 2015 da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais refere sobrevida de 66,5% para bebês com peso de nascimento de 750-999 gramas, 87,7% para bebês com peso de nascimento de 1000-1249 gramas e 95,5% para bebês com peso de nascimento 1250-1499 gramas (REDE BRASILEIRA DE PESQUISAS NEONATAIS, 2015).

Os principais estudos sobre seguimento de prematuros mostram que as taxas de problemas no crescimento e desenvolvimento permanecem elevados, pois apesar dos progressos na taxa de sobrevida, a complexidade da prematuridade determina suscetibilidade a várias sequelas devido a imaturidade e fragilidade do indivíduo (RUGOLO, 2005). O período entre a 20^a e a 32^a semanas de gestação são caracterizados por um rápido crescimento e desenvolvimento cerebral. O nascimento prematuro afeta este desenvolvimento assim como o de outros órgãos (FERREIRA et al., 2013). Associado a isso existem outros riscos perinatais que levam a piores resultados, como a sepse tardia, hemorragia intracraniana, enterocolite necrosante, oxigeno terapia prolongada, entre outras (SICES et al., 2007).

Alterações do crescimento, desenvolvimento motor e sensorial são facilmente identificáveis por uma equipe multidisciplinar treinada. O acompanhamento sistemático de crianças nascidas prematuras favorece a identificação precoce de anormalidades, provendo estimulações e tratamentos adequados, melhorando a funcionalidade e a qualidade de vida do indivíduo e de seus familiares (ABILY-DONVAL et al., 2015; CUNHA et al., 2013; FERREIRA; MELLO; SILVA, 2014).

Os objetivos deste estudo foram: 1) Comparar alterações do crescimento físico e desenvolvimento motor entre crianças nascidas prematuras com peso de nascimento menores que 1000 gramas e aquelas com 1000 e 1500 gramas até os dois anos de vida de idade corrigida, destas crianças, quantas apresentaram alterações do desenvolvimento em qualquer momento do acompanhamento e as que persistiram com atraso aos dois anos de idade corrigida. 2) Analisar possíveis correlações entre alterações do desenvolvimento motor e crescimento físico anormal.

3.2 Metodologia

Foi realizada um estudo de coorte retrospectiva com as crianças acompanhadas no ambulatório de egressos da CTI Neonatal do Hospital São Vicente de Paulo (HSVP) em Passo Fundo – RS. O estudo foi aprovado por comitê de ética da Plataforma Brasil com parecer nº 56351616.5.0000.5342.

A população da pesquisa representa uma amostra fidedigna da heterogenia sociedade brasileira, com representantes de todas as classes sociais, incluindo indígenas. A predominância é de indivíduos caucasianos, devido a colonização da região. O HSVP é um hospital terciário filantrópica, atendendo pacientes particulares, convênios e SUS, mas com maioria de atendimentos pelo SUS.

O critério de inclusão foi o peso de nascimento menor que 1500 gramas, entre os nascidos vivos de 2011, 2012 e 2013 que foram acompanhados até os dois anos de vida no ambulatório da instituição. A amostra foi composta por todas as crianças que concluíram o acompanhamento até os dois anos de idade corrigida, resultando em n semelhante a outros estudos nacionais e internacionais, com mesma metodologia. Foram excluídos os pacientes portadores de síndromes genéticas. Coleta de dados

As informações foram coletados dos prontuários da internação na CTI Neonatal e do ambulatório de acompanhamento (*follow-up*). Os dados do *follow-up* são referentes as consultas do final do 1º semestre, 2º semestre e 4º semestre de vida, correspondendo à idade corrigida de 6 meses, 12 meses e 24 meses, respectivamente. A ficha de coleta e a planilha dos dados coletados encontram-se em anexo.

Foram investigadas as patologias mais comuns no período neonatal. A enterocolite necrosante foi diagnosticada pela associação de alterações clínicas e radiológicas. A sepse neonatal precoce e tardia foi definida pelo uso de antibióticoterapia, mesmo que hemocultura negativa, com base nos achados clínicos e critérios hematológicos.

Na avaliação neurológica a hemorragia peri-intraventricular, a hidrocefalia e a leucomalácia foram diagnosticadas por ultrassonografia transfontanelar de rotina do setor; realizados no 3º e 21º dias de vida e o último na semana da alta hospitalar. Nos casos de hemorragia peri-intraventricular graus 3 e 4 também é rotina a ressonância magnética antes da alta. Nos casos de crises convulsivas o eletroencefalograma era realizado durante a internação e repetido durante o acompanhamento ambulatorial à critério do neurologista da equipe de *follow-up*.

A retinopatia era investigada pelo oftalmologista a partir do 21º dia de vida na CTI neonatal e o exame era repetido semanalmente ou com intervalo maior com base nos achados encontrados. O acompanhamento continuava no ambulatório. A avaliação

auditiva pelo teste Bera triagem era realizado na ocasião da alta da CTI neonatal e repetido de 6 em 6 meses pela fonoaudióloga da equipe no acompanhamento ambulatorial para triagem de surdez.

Em cada consulta era aplicado questionário de hábitos de vida e desenvolvimento de acordo com a idade trimestral da criança, realizado exame físico e neurológico completo e aferidas as medidas antropométricas. O desenvolvimento motor era classificado em típico e atípico com base no exame físico, além do teste de desenvolvimento de Denver II que era aplicado aos 6 meses de idade corrigida e repetido após 3 meses nos casos de atraso. As medidas antropométricas eram classificadas de acordo com os gráficos de escore Z da OMS utilizando idade corrigida.

A análise estatística foi realizado com o software SPSS (IBM Corp., v.22). Variáveis qualitativas foram analisadas por meio de análises de frequência e suas proporções através do teste exato de Fisher. Variáveis numéricas foram analisadas através do teste t de Student ou do teste ANOVA, conforme suas características, e teste de Tukey foi utilizado para análise post-hoc, quando necessário. Diferenças foram consideradas significativas quando apresentaram valor de P menor do que 0,05.

3.3 Resultados

Durante o período analisado 146 crianças com peso de nascimento <1500g iniciaram o *follow-up*, destas, 85 crianças concluíram o acompanhamento até os dois anos de idade corrigida. Três foram excluídos por serem portadores de síndromes genéticas, resultando no *n* de 82 indivíduos, sendo 31 (37,8%) do sexo masculino. Vinte crianças apresentaram peso de nascimento inferior a 1000 gramas, correspondendo a 24,4% do total.

Tabela 1 - Principais características perinatais dos RN's avaliados

Características Perinatais	
Consultas de pré-natal (DP)	5,23 (2,69)
Idade gestacional média (DP)	29,6 (2,31)
Idade materna média (DP)	28,4 (6,43)
Gemelaridade	25,8%
Escolaridade Materna	
Ensino fundamental	24,4%
Ensino médio	46,2%
Ensino superior	29,5%
RCIU	29,3%
TPP	26,8%
Coriamnionite	16,6%
Parto cesáreo	79,3%
Reanimação em sala de parto	
Intubação orotraqueal	37,8%
Massagem Cardíaca	4,9%
Apgar 1' média (DP)	6,28 (2,52)
Apgar 5 média (DP)	8,12 (1,42)

DP = desvio padrão, PN = pré-natal, RCIU = restrição de crescimento intrauterino, RN's = recém-nascidos, TPP = trabalho de parto prematuro

A amostra estudada apresentou idade gestacional média de 29,2 semanas, variando de 24 a 35 semanas. A média de peso ao nascimento foi de 1127,8 gramas, variando de 460 a 1485 gramas. O tempo médio de internação hospitalar foi 61,9 dias, variando de 20 a 160 dias. As principais características do perinatais estão na Tabela 1.

As patologias mais frequentes encontradas durante a internação na CTI neonatal encontram-se na Tabela 2.

Tabela 2 - Patologias frequentes durante a internação hospitalar

Patologias frequentes	n (%)
Síndrome do desconforto respiratório do RN*	60 (73,2%)
Persistência do canal arterial	23 (28%)
Enterocolite necrosante	9 (11%)
Sepse precoce	66 (80,5%)
Sepse tardia	54 (65,9%)
Hemorragia intracraniana	8 (10%)
Leucomalácia	3 (3,7%)
Hidrocefalia	6 (7,4%)
Retinopatia	18 (22%)

* também denominada doença da membrana hialina

A variação média do escore Z para peso entre o 4º e o 1º semestre foi de 0,69, para estatura entre o 4º e o 1º semestre foi de 0,75 e do PC entre o 4º e o 1º semestre foi de 0,56. A Figura 1 exibe a evolução das médias do escore Z para o peso nos dois grupos.

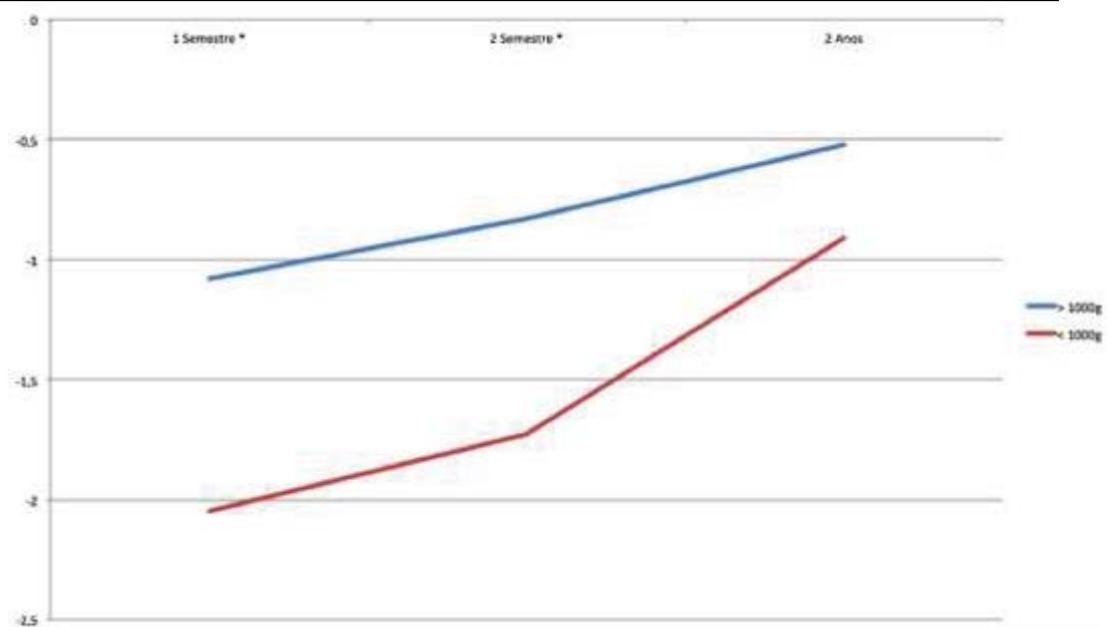


Figura 2 - Tendência de *catch-up*: evolução da média de escore Z do Peso

Prematuros filhos de gestantes com doença hipertensiva específica da gestação apresentaram maiores diferenças entre o escore Z para o peso entre o 4º e o 1º semestres (1,03, DP 1,44 vs 0,46, DP 1,11; $t(78) = 2$, $p < ,05$, $r = 0,22$). Pacientes que apresentaram enterocolite evoluíram com menor peso aos 2 anos (9062g, DP 1739,07 vs 10728g, DP 1816,3; $t(79) = -2,6$, $p < 0,05$, $r = 0,28$), bem como com menor estatura aos 2 anos (79,6 cm, DP 5,76 vs 83,8 cm, DP 4,17; $t(79) = -2,73$, $p < 0,01$, $r = 0,293$). O acompanhamento do crescimento esta descrito na Tabela 3.

Tabela 3 - Acompanhamento das médias de crescimento

		Peso g (escore Z)	Estatura cm (escore Z)	PC cm (escore Z)
<1000g	1º Semestre	4715 (-2,05)	56 (-1,85)	38 (-1,35)
	2º Semestre	6962 (-1,75)	67 (-1,35)	42 (-1,15)
	4º Semestre	9839 (-0,90)	81 (-0,80)	46 (-0,45)
1000-1500g	1º Semestre	5808 (-1,11)	61 (-0,95)	40 (-0,44)
	2º Semestre	8127 (-0,82)	70 (-0,50)	44 (-0,19)
	4º Semestre	10774 (-0,54)	84 (-0,26)	47 (0,05)

PC = perímetro cefálico

Os nossos dados demonstraram a evolução do crescimento no período de dois anos, foi utilizada idade corrigida para preenchimento dos gráficos da OMS, segue abaixo na Tabela 4, as médias de crianças com medidas antropométricas adequadas, escore Z entre 0 e 3.

Tabela 4 - Porcentagens de crianças com medidas normais (escore Z entre 0 e 3)

		Peso	Estatura	PC
<1000g	1º Semestre	10%	20%	10%
	4º Semestre	25%	35%	40%
1000-1500g	1º Semestre	17%	33%	50%
	4º Semestre	35%	54%	62%

PC = perímetro cefálico

Desenvolvimento motor atípico foi relatado em 24 casos (29,3%) ao fim do 1º semestre, 22 casos (26,8%) no final do 2º semestre e 13 (16%) no final do 4º semestre. Aos dois anos de vida foi detectado atraso do desenvolvimento neuropsicomotor em 16

casos (19,8%), paralisia cerebral foi encontrada em 4 casos (4,9%) e déficit auditivo em 2 casos (2,4%).

Ao relacionar crescimento com o desenvolvimento anormal, encontramos que pacientes com paralisia cerebral apresentaram menor perímetro cefálico no 1º semestre (37,7 cm, DP 2 vs 40,3 cm, DP 2,14; $t(80) = -2,37, p < ,05, r = 0,256$), no 2º semestre (40,2 cm, DP 1,7 vs 44,4 cm, DP 1,9; $t(80) = -4,07, p < ,001, r = 0,414$), e no 4º semestre (42 cm, DP 2,1 vs 47,1 cm, DP 1,9; $t(78) = -5,24, p < ,001, r = 0,510$).

Crise convulsiva no período neonatal independente do peso foi relatado em 31 casos (37,8%). Das crianças <1000g ao nascer 65% apresentaram crise convulsiva neonatal. Aos 2 anos apenas 13 crianças (15,9%) faziam uso de anticonvulsivantes. Pacientes com crise convulsiva neonatal foram mais propensos a apresentarem desenvolvimento motor atípico ao final do 1º, do 2º e do 4º semestres e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor aos 2 anos ($p < 0,05$, FET; $\Phi = ,262, p < 0,05$).

3.4 Discussão

Nossos resultados demonstraram uma forte tendência de *catch-up*, definido como uma rápida velocidade de crescimento com tendência a alcançar à normalidade, variação do Escore Z $> 0,67$ (EUSER et al., 2008; PAUL et al., 2008). A diferença entre a média do escore Z para peso entre o 4º e o 1º semestre foi de 0,69, para estatura entre o 4º e o 1º semestre foi de 0,75, demonstrando forte tendência de *catch-up*. Ao dividir os prematuros em dois grupos, um de menores de 1000 gramas e outro com crianças de 1001 a 1500 gramas e comparar o escore Z médio para peso, ficou evidente que a maior tendência a *catch-up* ocorreu nos menores de 1000 gramas. Estes indivíduos necessitam de acompanhamento até a idade adulta, por possuírem alto risco de doença cardiovascular e metabólica (BARKER, 2012). Demonstrando a importância do tema e a escassez de estudos de coorte com nascidos prematuros até a idade adulta.

A minoria dos estudos relacionam medidas antropométrica e desenvolvimento neuropsicomotor (RANKE; KRAGELOH-MANN; VOLLMER, 2015). Os dados que encontramos demonstraram forte relação entre paralisia cerebral e alteração do PC com escore $Z \leq -1$ aos dois anos de vida. Segundo Gale et al., 2006, o crescimento adequado do PC é importante para a cognição durante toda a vida. Em relação ao desenvolvimento, 70,7% dos indivíduos apresentaram desenvolvimento motor normal no final do primeiro semestre e ao final do acompanhamento, no 4º semestre, 82,9% das crianças apresentaram desenvolvimento motor adequado.

Em relação à crise convulsiva houve diminuição significativa de 37,8% no período neonatal para 15,9% aos dois anos. Demonstrando que as crises convulsivas neste período são transitórias na maioria dos casos, causadas por alterações sinápticas e morfológicas no cérebro imaturo (ABBOTT, 2015). As crianças que persistiram com crise convulsiva aos dois anos apresentaram maiores taxas de atraso do desenvolvimento neuropsicomotor. Pacientes com peso de nascimento < 1000 gramas tiveram mais crise convulsiva no período neonatal, mas não foi relacionado a aumento de atraso no desenvolvimento aos dois anos ou paralisia cerebral; estes dados são semelhantes a literatura internacional (ANAND; NAIR, 2014; RANKE; KRAGELOH-MANN; VOLLMER, 2015).

As taxas de sobrevivência de sobrevivência isoladas não são preditoras de adequado cuidado neonatal. A população de sobreviventes à prematuridade necessitam de acompanhamento sistemático e especializado para um desenvolvimento adequado e futura inserção na sociedade como pessoas produtivas (FERREIRA et al., 2013).

3.5 Conclusões

Ao comparar alterações do crescimento físico e desenvolvimento motor entre crianças nascidas prematuras com peso de nascimento < 1000 gramas e aquelas com 1000 e 1500 gramas até os dois anos de vida de idade corrigida, foi identificado que

crianças menores que 1000 gramas apresentam um *catch-up* mais acelerado em comparação ao grupo de 1001 a 1500 gramas. Não houve diferença em relação ao desenvolvimento. O número de crianças que apresentavam alterações do desenvolvimento no início do acompanhamento decresceu aos dois anos de vida. Foi encontrada correlação entre alteração do desenvolvimento motor e PC anormal. Mais estudos sobre acompanhamento por longos períodos até a idade adulta necessitam ser realizados para maiores esclarecimento sobre a complexidade do indivíduo prematuro.

REFERÊNCIAS

- ABBOTT, A. The brain interrupted. **Nature**, v. 518, p. 24–26, 2015.
- ABILY-DONVAL, L. et al. Comparison in Outcomes at Two-Years of Age of Very Preterm Infants Born in 2000, 2005 and 2010. **PLOS ONE**, v. 10, n. 2, p. e0114567, 6 Feb. 2015.
- ANAND, V.; NAIR, P. M. C. Neonatal seizures: Predictors of adverse outcome. **Journal of pediatric neurosciences**, v. 9, n. 2, p. 97–9, 2014.
- BARKER, D. J. P. Developmental origins of chronic disease. **Public Health**, v. 126, n. 3, p. 185–189, Mar. 2012.
- CUNHA, M. et al. O recém nascido de extremo baixo peso . Estado aos 2-3 anos . Resultados do Registo Nacional de Muito Baixo Peso de 2005 e 2006. **Acta Pediátrica Portuguesa**, v. 44, n. 1, p. 1–8, 2013.
- EUSER, A. M. et al. Growth of preterm born children. **Hormone Research**, v. 70, n. 6, p. 319–328, 2008.
- FERREIRA, R. C.; MELLO, R. R.; SILVA, K. S. Neonatal sepsis as a risk factor for neurodevelopmental changes in preterm infants with very low birth weight. **Jornal de Pediatria**, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedp.2013.09.007>>
- FERREIRA, S. et al. Desenvolvimento psicomotor de grandes prematuros. **Acta Pediátrica Portuguesa**, v. 44, n. 6, p. 319–324, 2013.
- GALE, C. R. et al. The Influence of Head Growth in Fetal Life, Infancy, and Childhood on Intelligence at the Ages of 4 and 8 Years. **PEDIATRICS**, v. 118, n. 4, p. 1486–1492, 1 Oct. 2006.
- PAUL, B. et al. A study on catch up growth among low birth weight infants in an urban slum of Kolkata. **Indian journal of public health**, v. 52, n. 1, p. 16–20, 2008.
- PHILIP, A. G. S. The evolution of neonatology. **Pediatric Research**, v. 58, n. 4, p. 799–815, 2005.
- RANKE, M. B.; KRAGELOH-MANN, I.; VOLLMER, B. Growth, head growth, and neurocognitive outcome in children born very preterm: Methodological aspects and selected results. **Developmental Medicine and Child Neurology**, v. 57, n. 1, p. 23–28, 2015.

REDE BRASILEIRA DE PESQUISAS NEONATAIS. **Rede Brasileira De Pesquisas Neonatais Relatório Anual 2015.** [s.l: s.n.]. Disponível em: <http://www.redeneonatal.fiocruz.br/images/stories/relatorios/rbpn_relatorio_2015.pdf>.

RUGOLO, L. M. S. D. S. Crescimento e desenvolvimento a longo prazo do prematuro extremo. **Jornal de Pediatria**, v. 81, n. 1, p. 101–110, 2005.

SICES, L. et al. Postdischarge growth failure among extremely low birth weight infants: Correlates and consequences. **Paediatrics & Child Health**, v. 12, n. 1, p. 22–28, 2007.

SILVEIRA, M. F. et al. Increase in preterm births in Brazil: review of population-based studies. **Revista de Saúde Pública**, v. 42, n. 5, p. 957–964, 2008.

UNICEF. **Consultoria: Pesquisa para estimar a prevalência de nascimentos pré-termos no Brasil e explorar possíveis causas** UNICEF Brasil. [s.l: s.n.]. Disponível em: <http://www.unicef.org/brazil/pt/br_prematuridade_posiveis_causas.pdf>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes.** [s.l: s.n.]. Disponível em: <<http://www.who.int/iris/handle/10665/183037>>.

4 PRODUÇÃO CIENTÍFICA II: ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS CEREBRAIS EM PREMATUROS MENORES QUE 1500 GRAMAS

Resumo

Objetivo: Avaliar o efeito de alterações ultrassonográficas na evolução de pacientes prematuros <1500 gramas acompanhados até os 2 anos de idade corrigida. Metodologia: Estudo observacional de coorte retrospectiva de prematuros <1500g, nascidos em 2011, 2012 e 2013, acompanhados em ambulatório multidisciplinar. Todas as crianças que concluíram o acompanhamento até os 2 anos de IGC foram incluídas no estudo. A ultrassonografia transfontanelar foi realizada em todos os indivíduos no 3º e 21º dias de vida e próximo ao termo. Os dados do seguimento foram obtidos no final do 1º, 2º e 4º semestres de vida. Resultados: Dos 82 prematuros acompanhados 15,8% apresentaram algum tipo de lesão morfológica cerebral. Destes 61,5% apresentaram algum grau de hemorragia intracraniana, 46,6% hidrocefalia e 23,1% leucoencefalomalácia. Os pacientes com hemorragia intracraniana apresentaram menor peso ao nascimento. Aos 2 anos de idade corrigida verificou-se maior incidência de paralisia cerebral em indivíduos com hemorragia intracraniana grau 3 e 4 e leucoencefalomalácia. A hidrocefalia correlacionou-se com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor. Conclusão: Lesões cerebrais perceptíveis à ultrassonografia transfontanelar em bebês prematuros demonstraram valor preditivo para piores prognósticos no neurodesenvolvimento aos 2 anos de idade corrigida.

4.1 Introdução

A hemorragia intracraniana é uma condição comum no período neonatal, principalmente com o aumento da sobrevivência de prematuros extremos, estando presente em aproximadamente 20% de todos os casos. Pacientes prematuros com hemorragia intracraniana apresentam alta mortalidade e alta incidência de déficit neurológico tardio

(FUTAGI et al., 2006; STOLL et al., 2010; WILSON-COSTELLO et al., 2005), sendo responsável por até 50% dos casos de morte. Além da hemorragia intracraniana, alterações ultrassonográficas menos frequentes, como a hidrocefalia e a leucoencefalomalácia periventricular, são reconhecidamente fatores de risco para déficit neurológico tardio (DOYLE; ROBERTS; ANDERSON, 2011; LEIJSER et al., 2009; O'SHEA et al., 2012; VOLLMER et al., 2006).

A ultrassonografia transfontanelar é o primeiro exame na linha de investigação de lesões cerebrais em prematuros devido sua fácil aplicação no cenário da unidade de terapia intensiva neonatal, além da ausência de radiação, apresenta alta sensibilidade na detecção de injúrias cerebrais, principalmente para hemorragia intracraniana graus 3 e 4. Além disso, a realização de ressonância nuclear magnética de encéfalo, apesar de apresentar grande vantagem na identificação de lesões de baixo grau, não determinou mudança do manejo neonatal em curto prazo (INTRAPIROMKUL et al., 2013).

O presente estudo apresenta uma avaliação do efeito de alterações ultrassonográficas na evolução de pacientes prematuros menores de 1500g acompanhados por um período de 2 anos, e descreve a influência da hemorragia intracraniana, hidrocefalia ou leucoencefalomalácia periventricular no desenvolvimento neurológico tardio desses prematuros.

4.2 Metodologia

Estudo de coorte retrospectiva que analisou os pacientes atendidos no programa de *follow-up* do Hospital São Vicente de Paulo, nascidos no período de 2011 a 2013, composto por todos os prematuros com menos de 1500 gramas acompanhados por um período de 24 meses de idade corrigida. A hemorragia peri-intraventricular, a hidrocefalia e a leucomalácia foram diagnosticadas por ultrassonografia transfontanelar de rotina do setor; realizados no 3º e 21º dias de vida e na semana da alta hospitalar. Os

pacientes foram acompanhados por uma equipe composta por neonatologista, neurologista, oftalmologista, enfermeiro, nutricionista, fisioterapeuta, psicólogo, fonoaudiólogo e assistente social.

Todos os pacientes atendidos no programa de acompanhamento de prematuros egressos da CTI Neonatal possuem uma ficha de acompanhamento padronizada, de onde foram retirados os seguintes dados: sexo, escore do Apgar no 1º e no 5º minuto, peso ao nascimento, PC, idade gestacional, presença de hemorragia intracraniana, grau da hemorragia, presença de hidrocefalia, presença de leucoencefalomalácia, tempo de permanência hospitalar, crise convulsiva no período neonatal, uso de antiepilépticos aos 2 anos, déficit auditivo, desenvolvimento motor ao final do 1º, 2º e 4º semestres de vida, desenvolvimento neuropsicomotor aos 2 anos, e diagnóstico de paralisia cerebral aos 2 anos.

Foi utilizado o software SPSS (IBM Corp., v.22) para análise estatística. Variáveis qualitativas foram analisadas por meio de análises de frequência, e suas proporções através do teste exato de Fisher. Variáveis numéricas foram analisadas através do teste t de Student ou do teste ANOVA, conforme suas características, e teste de Tukey foi utilizado para análise post-hoc, quando necessário. Diferenças foram consideradas significativas quando apresentaram valor de p menor do que ,05. O estudo foi analisado e aprovado por comitê de ética da Plataforma Brasil sob o número 56351616.5.0000.5342.

4.3 Resultados

Durante o período analisado 146 crianças com peso de nascimento <1500g iniciaram o *follow-up*, destas, 85 crianças concluíram o acompanhamento até os dois anos de idade corrigida. Três foram excluídos por serem portadores de síndromes genéticas, resultando no n de 82 indivíduos, sendo 31 (37,8%) do sexo masculino.

Alterações ultrassonográficas foram encontradas em 13 pacientes, não havendo diferença significativa na incidência de hemorragia intracraniana, hidrocefalia ou leucoencefalomalácia periventricular entre os sexos. A Tabela 5 apresenta as principais características clínicas dos pacientes estudados.

Observamos uma maior frequência de desenvolvimento motor atípico no primeiro semestre nos pacientes com hemorragia intracraniana (75% x 23,3%, $p = 0,006$), assim como uma maior incidência de paralisia cerebral aos 2 anos (25% x 2,7%, $p = 0,047$). A presença de hidrocefalia associou-se a uma maior incidência de desenvolvimento motor atípico no 2 e no 4 semestre ($p < 0,05$), maior incidência de atraso do desenvolvimento neuropsicomotor aos 2 anos (66,7% x 14,9%, $p = 0,01$), enquanto a presença de leucoencefalomalácia periventricular associou-se a uma maior incidência de paralisia cerebral aos 2 anos (66,7% x 2,6%, $p = 0,005$). A Tabela 6 apresenta os resultados do acompanhamento para os pacientes com hemorragia intracraniana, hidrocefalia ou leucoencefalomalácia periventricular.

Tabela 5 - Características clínicas dos pacientes estudados - n (%)

Lesão cerebral	13 (15,85%)
- Masculino	4 (30,8%)
- Feminino	9 (69,2%)
- Hemorragia intracraniana	8 (61,5%)
- Grau 1	4 (50%)
- Grau 2	2 (25%)
- Grau 3	1 (12,5%)
- Grau 4	1 (12,5%)
- Hidrocefalia	6 (46,2%)
- Leucoencefalomalácia	3 (23,1%)

Os pacientes com hemorragia intracraniana apresentaram menor peso ao nascimento (M = 943,75g, DP: 332,86) do que os pacientes sem hemorragia (M = 1143,84g, DP: 222,85; $p = 0,025$), não sendo observado diferença estatística significativa no peso ao nascimento nos pacientes com hidrocefalia ou leucoencefalomalácia periventricular (Tabela 7).

Tabela 6 - Resultados do acompanhamento para os pacientes com hemorragia intracraniana, hidrocefalia ou leucoencefalomalácia

	Hemorragia intracraniana			Hidrocefalia			Leucoencefalomalácia		
	Sim	Não	<i>p</i>	Sim	Não	<i>p</i>	Sim	Não	<i>p</i>
Sexo masculino	25%	39,7%	,704	66,7%	36%	,196	0%	39,7%	,282
Desenv. motor 1 sem.	75%	23,3%	,006**	66,7%	25,3%	,051	66,7%	26,9%	,193
Desenv. motor 2 sem.	50%	23,3%	,195	66,7%	22,7%	,037*	66,7%	24,4%	,163
Desenv. motor 4 sem.	37,5%	12,5%	,094	66,7%	10,8%	,004**	66,7%	13%	,057
ADNPM	37,5%	16,7%	,166	66,7%	14,9%	,010**	66,7%	16,9%	,089
Paralisia cerebral	25%	2,7%	,047*	33,3%	2,7%	,026*	66,7%	2,6%	,005**
Crise convulsiva neonatal	62,5%	34,2%	,139	50%	36%	,665	33,3%	37,2%	1
Uso de DAE aos 2 anos	37,5%	13,7%	,113	33,3%	14,7%	,245	33,3%	15,4%	,413

ADNPM = atraso do desenvolvimento neuropsicomotor; DAE = droga anti-epiléptica; * significante ao nível de $p < 0,05$; ** significante ao nível de $p < 0,01$

O teste de Mann-Whitney indicou que o grau de hemorragia intracraniana foi maior nos pacientes que evoluíram com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor aos 2 anos (6,83 x 3,1, $U = ,5$; $p = 0,025$), e nos pacientes que evoluíram com paralisia cerebral (7,5 x 3,5, $U = 0,000$; $p = 0,032$). A Tabela 8 descreve os valores dos testes de Mann-Whitney para o grau de hemorragia intracraniana.

Tabela 7 - Média e desvio padrão das principais características clínicas e comparação entre pacientes com e sem alterações ultrassonográficas

	USG +	USG -	<i>p</i>
Apgar 1 minuto	5,15 (2,47)	6,53 (2,48)	0,071
Apgar 5 minuto	7,85 (1,06)	8,19 (1,48)	0,429
Peso ao nascimento	996,15 (299,66)	1148,53 (222,23)	0,036*
PC ao nascimento	23,69 (6,96)	26,75 (1,88)	0,141
Idade gestacional	28,69 (2,78)	29,75 (2,21)	0,134
Permanência hosp.	77,69 (38,86)	59,26 (24,53)	0,028*

Hosp. = hospitalar; PC = perímetro cefálico; USG + = presença de alterações ultrassonográficas; USG - = ausência de alterações ultrassonográficas; * significante ao nível de $p < 0,05$

Quando divididos os pacientes entre grau de hemorragia 1 e 2 e grau de hemorragia 3 e 4, observamos uma maior frequência de leucoencefalomalácia associada nos casos de hemorragia grau 3 e 4 (50% x 0%, $p = 0,002$). O grau de hemorragia se correlacionou também com o desenvolvimento motor ao longo dos 2 anos de follow-up, nas crianças com hemorragia grau 3 e 4 apresentando maior frequência de desenvolvimento motor atípico em todas as avaliações. Pacientes com hemorragia grau 1 e 2 também apresentaram maior incidência de desenvolvimento motor atípico no primeiro semestre quando comparados com os pacientes sem hemorragia (66,7% x 27,3%, $p = 0,015$), porém o mesmo não foi observado nas avaliações do 2° e 4° semestres. Pacientes com hemorragia grau 3 e 4 apresentaram maior incidência de atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (100% x 16,7%, $p = 0,029$) e de paralisia cerebral (100% x 0%, $p = 0,029$). Não encontramos diferença no desenvolvimento neuropsicomotor entre os pacientes com hemorragia grau 1 e 2 e os pacientes sem hemorragia.

Tabela 8 - Teste de Mann-Whitney para grau de hemorragia entre sexo e os principais resultados estudados

	Pontos de média (grau de hemorragia)		
	Sim	Não	<i>p</i>
Sexo masculino	6,25	3,92	0,211
ADNPM	6,83	3,10	0,025*
Paralisia cerebral	7,50	3,50	0,032*
Desenvolvimento motor ao 1 semestre	5,17	2,50	0,153
Desenvolvimento motor ao 2 semestre	6,50	2,50	0,013*
Desenvolvimento motor ao 4 semestre	6,83	3,10	0,025*
Crise convulsiva neonatal	5,10	3,50	0,337
Uso de DAE aos 2 anos	5,83	3,70	0,201

ADNPM = atraso do desenvolvimento neuropsicomotor; DAE = drogas anti-epilépticas; * significante ao nível de $p < 0,05$

Analisando apenas o conjunto de pacientes com alterações ultrassonográficas, observamos um menor valor do Apgar no primeiro minuto nos pacientes com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor aos 2 anos (4,1 x 6,8; $p = 0,053$).

4.4 Discussão

O estudo ajuda a esclarecer a frequência de lesões cerebrais numa população de prematuros e identificar as consequências ao neurodesenvolvimento até os 2 anos de vida. Os dados encontrados demonstram que lesões cerebrais são incomuns (15,8%). Se excluirmos os casos de hemorragia periventricular grau 1 e 2, teremos uma porcentagem de lesões cerebrais graves de 13,4%. Valor próximo ao encontrado em países desenvolvidos, como o encontrado por Kidokoro, 2014 que avaliou 3 coortes de prematuros ($n = 325$), encontrando uma frequência de lesão cerebral grave de 10%

(KIDOKORO et al., 2014).

Outro estudo com 1472 prematuros acompanhados por 2 a 3 anos demonstrou aumento significativo na incidência de paralisia cerebral, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e déficit auditivo em prematuros com hemorragia intracraniana. Embora a presença de hemorragia intracraniana esteja associada a um pior desenvolvimento neurológico, com repercussões a longo prazo (BOLISSETTY et al., 2014a), estudos apontam que 30 a 50% dos pacientes com hemorragia intracraniana graus 3 e 4 não desenvolveram déficit neurológico ou cognitivo significativo (BROITMAN et al., 2007; SICES et al., 2007). Devido ao n pequeno do nosso estudo, não foi possível replicar avaliação semelhante.

Observamos que as alterações do desenvolvimento estava diretamente relacionado ao grau de hemorragia intracraniana, com maior incidência de atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e de desenvolvimento motor atípico em pacientes com hemorragia graus 3 e 4. Pacientes com hemorragia intracraniana graus 1 e 2, embora tenham apresentado desenvolvimento motor atípico ao final do primeiro semestre, não apresentaram diferença significativa na incidência de atraso do desenvolvimento neuropsicomotor ou de desenvolvimento motor atípico ao final dos 2 anos de acompanhamento. Entretanto, outros estudos demonstraram que a hemorragia intracraniana grau 1 e 2 permaneceu como fator de risco independente para atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, paralisia cerebral e déficit auditivo, principalmente nos prematuros menores de 30 semanas (BOLISSETTY et al., 2014b; PATRA et al., 2006; VAVASSEUR et al., 2007).

O mecanismo pelo qual a hemorragia periventricular leva a danos neurológicos, entretanto, ainda não é totalmente esclarecido, principalmente nos casos de hemorragias pequenas, sem efeito de massa ou lesões isquêmicas associadas. Morte celular por estresse oxidativo, reação inflamatória com ativação microglial e astrocitária, e intoxicação por ferro, além de distúrbios de migração neuronal, estão provavelmente

envolvidos (GRAM et al., 2013). Essas lesões, provavelmente, são responsáveis por parte das alterações neurológicas observadas no acompanhamento de prematuros extremos com exame ultrassonográfico normal.

4.5 Conclusões

Identificamos que RN diagnosticados com hemorragia intracraniana apresentaram menor peso ao nascimento e apresentaram maior incidência de desenvolvimento motor atípico e paralisia cerebral. A presença de leucoencefalopatia também se associou a maior incidência de paralisia cerebral, enquanto a presença de hidrocefalia se associou a maior incidência de atraso do desenvolvimento neuropsicomotor. Demonstrou-se, no presente trabalho, a utilidade e replicabilidade do uso da ultrassonografia transfontanelar no diagnóstico de lesões cerebrais macroscópicas em recém-nascidos prematuros não somente como guia terapêutico, mas, também, como ferramenta prognóstica nessas crianças.

Referências

BOLISETTY, S. et al. Intraventricular Hemorrhage and Neurodevelopmental Outcomes in Extreme Preterm Infants. **PEDIATRICS**, v. 133, n. 1, p. 55–62, 1 jan. 2014a.

BOLISETTY, S. et al. Intraventricular Hemorrhage and Neurodevelopmental Outcomes in Extreme Preterm Infants. **PEDIATRICS**, v. 133, n. 1, p. 55–62, 1 jan. 2014b.

BROITMAN, E. et al. Clinical data predict neurodevelopmental outcome better than head ultrasound in extremely low birth weight infants. **The Journal of pediatrics**, v. 151, n. 5, p. 500–5, nov. 2007.

DOYLE, L. W.; ROBERTS, G.; ANDERSON, P. J. Changing long-term outcomes for infants 500-999 g birth weight in Victoria, 1979-2005. **Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition**, v. 96, n. 6, p. F443–F447, 1 nov. 2011.

FUTAGI, Y. et al. Neurodevelopmental outcome in children with intraventricular hemorrhage. **Pediatric neurology**, v. 34, n. 3, p. 219–24, mar. 2006.

GRAM, M. et al. Hemoglobin induces inflammation after preterm intraventricular hemorrhage by methemoglobin formation. **Journal of Neuroinflammation**, v. 10, n. 1, p. 100, 2013.

INTRAPIROMKUL, J. et al. Accuracy of head ultrasound for the detection of intracranial hemorrhage in preterm neonates: Comparison with brain MRI and susceptibility-weighted imaging. **Journal of Neuroradiology**, v. 40, n. 2, p. 81–88, maio 2013.

KIDOKORO, H. et al. Brain Injury and Altered Brain Growth in Preterm Infants: Predictors and Prognosis. **PEDIATRICS**, v. 134, n. 2, p. e444–e453, 1 ago. 2014.

LEIJSER, L. M. et al. Brain imaging findings in very preterm infants throughout the neonatal period: part I. Incidences and evolution of lesions, comparison between ultrasound and MRI. **Early human development**, v. 85, n. 2, p. 101–9, fev. 2009.

O'SHEA, T. M. et al. Intraventricular Hemorrhage and Developmental Outcomes at 24 Months of Age in Extremely Preterm Infants. **Journal of Child Neurology**, v. 27, n. 1, p. 22–29, 1 jan. 2012.

PATRA, K. et al. Grades I-II intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants: Effects on neurodevelopment. **The Journal of Pediatrics**, v. 149, n. 2, p. 169–173, ago. 2006.

SICES, L. et al. Postdischarge growth failure among extremely low birth weight infants: Correlates and consequences. **Paediatrics & Child Health**, v. 12, n. 1, p. 22–28, 2007.

STOLL, B. J. et al. Neonatal Outcomes of Extremely Preterm Infants From the NICHD Neonatal Research Network. **PEDIATRICS**, v. 126, n. 3, p. 443–456, 1 set. 2010.

VAVASSEUR, C. et al. Effect of low grade intraventricular hemorrhage on developmental outcome of preterm infants. **The Journal of pediatrics**, v. 151, n. 2, p. e6–7, ago. 2007.

VOLLMER, B. et al. Neurodevelopmental outcome of preterm infants with ventricular dilatation with and without associated haemorrhage. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 48, n. 05, p. 348, 11 maio 2006.

WILSON-COSTELLO, D. et al. Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990s. **Pediatrics**, v. 115, n. 4, p. 997–1003, abr. 2005.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A simples sobrevivência a prematuridade não é um bom indicador de saúde, o crescimento e o desenvolvimento adequados destes indivíduos são fundamentais, para sua futura inserção na sociedade como adultos produtivos. O estudo longitudinal deste peculiar grupo de pessoas é fundamental para melhor compreensão das repercussões do nascimento prematuro, buscando oferecer um melhor tratamento. No presente estudo, verificamos uma tendência de diminuição da incidência de atraso do desenvolvimento motor ao longo do acompanhamento. Também foi constatada a diminuição de indivíduos com crises convulsivas no decorrer do seguimento. Foi encontrada forte correlação entre alteração do perímetro cefálico e paralisia cerebral, além da relação entre alterações morfológicas cerebrais e atraso do desenvolvimento.

Os dados coletados foram muitos e provavelmente renderão outros artigos, mas a limitação do tempo e a restrição ao tema do crescimento e desenvolvimento, impediram sua citação no texto. Como por exemplo a associação entre baixa escolaridade e idade materna com a má adesão às consultas de pré-natal. Outro exemplo relevante foi o maior risco de internação por bronquiolite durante os dois anos de crianças que não receberam a imunização com palivizumab, anticorpo que evita a infecção pelo vírus sincicial respiratório.

Mais estudos precisam ser realizados por períodos de tempo mais longos, para determinar as repercussões no crescimento final em adultos, além dos distúrbios mentais e intelectuais destes indivíduos.

REFERÊNCIAS

- ABBOTT, A. The brain interrupted. **Nature**, v. 518, p. 24–26, 2015.
- ABILY-DONVAL, L. et al. Comparison in Outcomes at Two-Years of Age of Very Preterm Infants Born in 2000, 2005 and 2010. **PLOS ONE**, v. 10, n. 2, p. e0114567, 6 Feb. 2015.
- AGRANONIK, M. Fatores de risco e tendências das taxas de mortalidade infantil e da prevalência de baixo peso ao nascer no RS R S: uma análise do período 2000-. **Indicadores Economicos FEE**, p. 155–168, 2016.
- ALMEIDA, M. F. B. DE et al. Perinatal factors associated with early deaths of preterm infants born in Brazilian Network on Neonatal Research centers. **Jornal de pediatria**, v. 84, n. 4, p. 300–307, 2008.
- ANAND, V.; NAIR, P. M. C. Neonatal seizures: Predictors of adverse outcome. **Journal of pediatric neurosciences**, v. 9, n. 2, p. 97–9, 2014.
- BARKER, D. J. P. The origins of the developmental origins theory. **Journal of Internal Medicine**, v. 261, n. 5, p. 412–417, 2007.
- BARKER, D. J. P. Developmental origins of chronic disease. **Public Health**, v. 126, n. 3, p. 185–189, Mar. 2012.
- BOLISETTY, S. et al. Intraventricular Hemorrhage and Neurodevelopmental Outcomes in Extreme Preterm Infants. **PEDIATRICS**, v. 133, n. 1, p. 55–62, 1 Jan. 2014a.
- BOLISETTY, S. et al. Intraventricular Hemorrhage and Neurodevelopmental Outcomes in Extreme Preterm Infants. **PEDIATRICS**, v. 133, n. 1, p. 55–62, 1 Jan. 2014b.
- BROITMAN, E. et al. Clinical data predict neurodevelopmental outcome better than head ultrasound in extremely low birth weight infants. **The Journal of pediatrics**, v. 151, n. 5, p. 500–5, Nov. 2007.

CABRAL, J. E. B.; BELIK, J. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: Recent advances in pathophysiology and treatment. **Jornal de Pediatria (Versão em Português)**, v. 89, n. 3, p. 226–242, May 2013.

CAMELO JR., J. S.; MARTINEZ, F. E. Dilemas nutricionais no pré-termo extremo e repercussões na infância, adolescência e vida adulta. **Jornal de Pediatria**, v. 81, n. 1, p. S33–S42, 2005.

CARDOSO-DEMARTINI, A. D. A. et al. Crescimento de crianças nascidas prematuras. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 55, n. 8, p. 534, 2011.

CASTRO, M. P.; RUGOLO, L. M.; MARGOTTO, P. R. Survival and morbidity of premature babies with less than 32 weeks of gestation in the central region of Brazil. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 34, n. 5, p. 235–242, 2012.

CLOHERTY, J. P.; EICHENWALD, E. C.; STARK, A. R. **Manual of Neonatal Care**. seventh ed. [s.l.: s.n.].

CUNHA, M. et al. O recém nascido de extremo baixo peso . Estado aos 2-3 anos . Resultados do Registo Nacional de Muito Baixo Peso de 2005 e 2006. **Acta Pediátrica Portuguesa**, v. 44, n. 1, p. 1–8, 2013.

DE ROOIJ, S. R.; ROSEBOOM, T. J. The developmental origins of ageing: study protocol for the Dutch famine birth cohort study on ageing. **BMJ open**, v. 3, n. 6, p. 1–8, 2013.

DELNORD, M.; BLONDEL, B.; ZEITLIN, J. What contributes to disparities in the preterm birth rate in European countries? **Current opinion in obstetrics & gynecology**, v. 27, n. 2, p. 133–42, 2015.

DOYLE, L. W.; ROBERTS, G.; ANDERSON, P. J. Changing long-term outcomes for infants 500-999 g birth weight in Victoria, 1979-2005. **Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition**, v. 96, n. 6, p. F443–F447, 1 Nov. 2011.

EUSER, A. M. et al. Growth of preterm born children. **Hormone Research**, v. 70, n. 6, p. 319–328, 2008.

FERNANDES, L. V. et al. Neurodevelopmental assessment of very low birth weight preterm infants at corrected age of 18-24 months by Bayley III scales. **Jornal de Pediatria**, v. 88, n. 6, p. 471–478, 21 Nov. 2012.

FERREIRA, R. C.; MELLO, R. R.; SILVA, K. S. **Neonatal sepsis as a risk factor for neurodevelopmental changes in preterm infants with very low birth weight** **Jornal de Pediatria**, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpdp.2013.09.007>>

FERREIRA, S. et al. Desenvolvimento psicomotor de grandes prematuros. **Acta Pediátrica Portuguesa**, v. 44, n. 6, p. 319–324, 2013.

FILY, A. Factors Associated With Neurodevelopmental Outcome at 2 Years After Very Preterm Birth: The Population-Based Nord-Pas-de-Calais EPIPAGE Cohort. **PEDIATRICS**, v. 117, n. 2, p. 357–366, 1 Feb. 2006.

FUTAGI, Y. et al. Neurodevelopmental outcome in children with intraventricular hemorrhage. **Pediatric neurology**, v. 34, n. 3, p. 219–24, Mar. 2006.

GALE, C. R. et al. The Influence of Head Growth in Fetal Life, Infancy, and Childhood on Intelligence at the Ages of 4 and 8 Years. **PEDIATRICS**, v. 118, n. 4, p. 1486–1492, 1 Oct. 2006.

GRAM, M. et al. Hemoglobin induces inflammation after preterm intraventricular hemorrhage by methemoglobin formation. **Journal of Neuroinflammation**, v. 10, n. 1, p. 100, 2013.

INTRAPIROMKUL, J. et al. Accuracy of head ultrasound for the detection of intracranial hemorrhage in preterm neonates: Comparison with brain MRI and susceptibility-weighted imaging. **Journal of Neuroradiology**, v. 40, n. 2, p. 81–88, May 2013.

JOHNSON, S.; MARLOW, N. Preterm birth and childhood psychiatric disorders. **Pediatric Research**, v. 69, n. 5 PART 2, 2011.

KIDOKORO, H. et al. Brain Injury and Altered Brain Growth in Preterm Infants: Predictors and Prognosis. **PEDIATRICS**, v. 134, n. 2, p. e444–e453, 1 Aug. 2014.

LANSKY, S. et al. Pesquisa Nascer no Brasil: perfil da mortalidade neonatal e avaliação da assistência à gestante e ao recém-nascido. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 30, n. sup, p. S192–S207, Aug. 2014.

LEIJSER, L. M. et al. Brain imaging findings in very preterm infants throughout the neonatal period: part I. Incidences and evolution of lesions, comparison between ultrasound and MRI. **Early human development**, v. 85, n. 2, p. 101–9, Feb. 2009.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Atenção à saúde do recém-nascido: cuidados com o recém-nascido pré-termo**. 1º edição ed. Brasília - DF: [s.n.].

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Caderneta de Saúde da Criança Menino**. [s.l.: s.n.].

MOREIRA, M. E. L.; GOLDANI, M. Z. Child is the father of man: new challenges for child health. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 15, n. 2, p. 321–327, 2010.

MOREIRA, R. S.; MAGALHÃES, L. C.; ALVES, C. R. L. Effect of preterm birth on motor development, behavior, and school performance of school-age children: a systematic review. **Jornal de Pediatria**, v. 90, n. 2, p. 119–134, Mar. 2014.

NEWHAM, J. P.; ROSS, M. G. **Early Life Origins of Human Health and Disease**. [s.l.] Karger Medical and Scientific Publishers, 2009.

NOBRE, F. D. A. et al. Estudo longitudinal do desenvolvimento de crianças nascidas pré-termo no primeiro ano pós-natal. **Psicologia: Reflexão e Crítica**, v. 22, n. 3, p. 8, 2009.

O'SHEA, T. M. et al. Intraventricular Hemorrhage and Developmental Outcomes at 24 Months of Age in Extremely Preterm Infants. **Journal of Child Neurology**, v. 27, n. 1, p. 22–29, 1 Jan. 2012.

PATRA, K. et al. Grades I-II intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants: Effects on neurodevelopment. **The Journal of Pediatrics**, v. 149, n. 2, p. 169–173, Aug. 2006.

PAUL, B. et al. A study on catch up growth among low birth weight infants in an urban

slum of Kolkata. **Indian journal of public health**, v. 52, n. 1, p. 16–20, 2008.

PHILIP, A. G. S. The evolution of neonatology. **Pediatric Research**, v. 58, n. 4, p. 799–815, 2005.

PROCIANOY, R. S.; GUINSBURG, R. Avanços no manejo do recém-nascido prematuro extremo. **Jornal de Pediatria (Rio de Janeiro)**, v. 81, n. S1, p. 1–2, 2005.

PROCIANOY, R. S.; SILVEIRA, R. D. C. Síndrome hipóxico-isquêmica. **Jornal de Pediatria**, v. 77, p. 63–70, 2001.

RANKE, M. B.; KRAGELOH-MANN, I.; VOLLMER, B. Growth, head growth, and neurocognitive outcome in children born very preterm: Methodological aspects and selected results. **Developmental Medicine and Child Neurology**, v. 57, n. 1, p. 23–28, 2015.

REDE BRASILEIRA DE PESQUISAS NEONATAIS. **Rede Brasileira De Pesquisas Neonatais Relatório Anual 2015**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <http://www.redeneonatal.fiocruz.br/images/stories/relatorios/rbpn_relatorio_2015.pdf>

RUGOLO, L. M. S. D. S. Crescimento e desenvolvimento a longo prazo do prematuro extremo. **Jornal de Pediatria**, v. 81, n. 1, p. 101–110, 2005.

RUGOLO, L. M. S. S. et al. Crescimento de prematuros de extremo baixo peso nos primeiros dois anos de vida. **Rev Paul ista Pediatria**, v. 25, n. 2, p. 142–149, 2007.

RYAN, M. S. **Patrick Bouvier Kennedy: A Brief Life That Changed the History of Newborn Care**. [s.l: s.n.].

SANTIAGO, A. C. T. et al. Perfil do crescimento de recém-nascidos prematuros menores de 32 semanas no primeiro ano de vida. v. 3, n. 13, p. 269–273, 2014.

SANTOS, I. S. et al. Associated factors and consequences of late preterm births: Results from the 2004 Pelotas birth cohort. **Paediatric and Perinatal Epidemiology**, v. 22, n. 4, p. 350–358, 2008.

SICES, L. et al. Postdischarge growth failure among extremely low birth weight infants: Correlates and consequences. **Paediatrics & Child Health**, v. 12, n. 1, p. 22–28, 2007.

SILVEIRA, M. F. et al. Increase in preterm births in Brazil: review of population-based studies. **Revista de Saúde Pública**, v. 42, n. 5, p. 957–964, 2008.

SILVEIRA, P. P. et al. Developmental origins of health and disease. **Jornal de Pediatria**, v. 83, n. 6, p. 494–504, 2007.

STOLL, B. J. et al. Neonatal Outcomes of Extremely Preterm Infants From the NICHD Neonatal Research Network. **PEDIATRICS**, v. 126, n. 3, p. 443–456, 1 Sep. 2010.

UNICEF. **Consultoria: Pesquisa para estimar a prevalência de nascimentos pré-termos no Brasil e explorar possíveis causas** UNICEF Brasil. [s.l: s.n.]. Disponível em: <http://www.unicef.org/brazil/pt/br_prematuridade_possiveis_causas.pdf>.

VAAG, A. Low birth weight and early weight gain in the metabolic syndrome: consequences for infant nutrition. **International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics**, v. 104 Suppl , p. S32–4, Mar. 2009.

VAVASSEUR, C. et al. Effect of low grade intraventricular hemorrhage on developmental outcome of preterm infants. **The Journal of pediatrics**, v. 151, n. 2, p. e6–7, Aug. 2007.

VOLLMER, B. et al. Neurodevelopmental outcome of preterm infants with ventricular dilatation with and without associated haemorrhage. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 48, n. 05, p. 348, 11 May 2006.

WILSON-COSTELLO, D. et al. Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990s. **Pediatrics**, v. 115, n. 4, p. 997–1003, Apr. 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<http://www.who.int/iris/handle/10665/183037>>.

ANEXOS

Anexo A. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Crescimento físico e desenvolvimento motor em bebês prematuros e acompanhados até os dois anos de vida

Pesquisador: Fernanda Gabriella Bezerra de Araujo Almeida

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 56351616.5.0000.5342

Instituição Proponente: FUNDACAO UNIVERSIDADE DE PASSO FUNDO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.612.618

Apresentação do Projeto:

Projeto de Mestrado Envelhecimento Humano, no qual será realizado um estudo a partir de prontuários. Será transversal de uma coorte de recém-nascidos prematuros egressos de UTI neonatal para avaliar as características do crescimento físico e desenvolvimento motor nos dois primeiros anos de vida. Trata-se de uma comparação entre aqueles que nasceram com peso menor de 1000 gramas e os que nasceram com peso entre 1000 e 1500 gramas.

Serão incluídos todos os bebês que nasceram prematuros com peso ao nascimento menor que 1.500 gramas e que concluíram acompanhamento por dois anos no Ambulatório de RN egressos de CTI neonatal do Hospital São Vicente de Paulo (HSVP), da cidade de Passo Fundo, estado do Rio Grande do Sul, nascidos no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2013 (aproximadamente 84).

Objetivo da Pesquisa:

Comparar alterações do crescimento físico e desenvolvimento motor entre crianças nascidas prematuras com peso de nascimento <1000 gramas e aqueles com 1000 a 1500 gramas até os dois anos de vida de idade gestacional corrigida.

Endereço: BR 285- Km 292 Campus I - Centro Administrativo
Bairro: Divisão de Pesquisa / São José **CEP:** 99.052-900
UF: RS **Município:** PASSO FUNDO
Telefone: (54)3316-8157 **E-mail:** cep@upf.br

UNIVERSIDADE DE PASSO
FUNDO/ PRÓ-REITORIA DE
PESQUISA E PÓS-



Continuação do Parecer: 1.612.618

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não são apontados riscos e como benefício é apontado o esclarecimento como crescerão e se desenvolverão crianças que nasceram extremamente prematuras e com baixo peso, que sobreviveram apesar da imaturidade de seus órgãos e ao risco elevado de infecções e sequelas. Na busca de melhorar os cuidados intensivos neonatais e diminuir os riscos de sequelas aos sobreviventes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa será feita com coleta de dados em prontuários. Os documentos necessários para integralizar o protocolo encontram-se em anexo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os direitos fundamentais dos participantes foram garantidos no projeto e no TCLE. O protocolo foi instruído e apresentado de maneira completa e adequada. Os compromissos do pesquisador e das instituições estavam presentes. O projeto foi considerado claro em seus aspectos científicos, metodológicos e éticos.

Recomendações:

Ajustar o cronograma modificando o período da coleta de dados que está definido para maio e junho de 2016 (tanto no projeto como no anexo do cronograma).

Após o término da pesquisa, o CEP UPF solicita: a) A devolução dos resultados do estudo aos sujeitos da pesquisa ou a instituição que forneceu os dados; b) Enviar o relatório final da pesquisa, pela plataforma, utilizando a opção, no final da página, "Enviar Notificação" + relatório final.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto, este Comitê, de acordo com as atribuições definidas na Resolução n. 466/12, do Conselho Nacional da Saúde, Ministério da Saúde, Brasil, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa na forma como foi proposto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_682669.pdf	19/05/2016 10:10:30		Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	19/05/2016 10:09:44	Fernanda Gabriella Bezerra de Araujo	Aceito

Endereço: BR 285- Km 292 Campus I - Centro Administrativo
Bairro: Divisão de Pesquisa / São José CEP: 99.052-900
UF: RS Município: PASSO FUNDO
Telefone: (54)3316-8157 E-mail: cep@upf.br

Página 02 de 03

UNIVERSIDADE DE PASSO
FUNDO/ PRÓ-REITORIA DE
PESQUISA E PÓS-



Continuação do Parecer: 1.612.618

Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	19/05/2016 10:09:44	Almeida	Aceito
Orçamento	Orcamento.docx	18/03/2016 13:54:15	Fernanda Gabriella Bezerra de Araujo Almeida	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	18/03/2016 13:54:01	Fernanda Gabriella Bezerra de Araujo Almeida	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termodecompromisso.jpeg	18/03/2016 13:50:11	Fernanda Gabriella Bezerra de Araujo Almeida	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Naocoletadedados.jpeg	18/03/2016 13:49:49	Fernanda Gabriella Bezerra de Araujo Almeida	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Atestadodequalificacao.jpeg	18/03/2016 13:49:06	Fernanda Gabriella Bezerra de Araujo Almeida	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	ParecereticaHSVP.jpeg	18/03/2016 13:48:42	Fernanda Gabriella Bezerra de Araujo Almeida	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETODOMESTRADO.docx	18/03/2016 13:46:11	Fernanda Gabriella Bezerra de Araujo Almeida	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Atadaqualificacao.jpeg	18/03/2016 13:44:56	Fernanda Gabriella Bezerra de Araujo Almeida	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PASSO FUNDO, 29 de Junho de 2016

Assinado por:
Felipe Cittolin Abal
(Coordenador)

Endereço: BR 285- Km 292 Campus I - Centro Administrativo
Bairro: Divisão de Pesquisa / São José CEP: 99.052-900
UF: RS Município: PASSO FUNDO
Telefone: (54)3316-8157 E-mail: cep@upf.br

Página 03 de 03

APÊNDICES

Apêndice A. Questionário para coleta de dados em prontuário

FICHA DE COLETA DE DADOS

Numero identificador: _____ (3 digitos)

Dados de identificação (vide prontuário ou ficha da rede):

- 1) Nome do paciente:
- 2) Nome da mãe:
- 3) Prontuario n°:
- 4) Endereço:
- 5) Telefone:

Dados maternos e do pré-natal (vide prontuário):

- 6) Idade materna: ____ anos; escolaridade: 1ºg() 2ºg() 3ºg()
- 7) Gestações:
- 8) Abortos:
- 9) Pre-natal: () sim () não
- 10) Numero de consultas no pré-natal:
- 11) Intercorrecia durante o pre-natal: corioamnionite () sim () não
- 12) Intercorrecia durante o pre-natal: ruprema () sim () não
- 13) Intercorrecia durante o pre-natal: RCIU () sim () não
- 14) Intercorrecia durante o pre-natal: hipertensão arterial () sim () não

Atendimento em sala de parto e recém-nascido (vide ficha da rede gaúcha):

- 15) Data do nascimento: __/__/201__ as __:__ hs
- 16) Tipo de parto: () parto normal () cesariana
- 17) Gemelar: () sim () não
- 18) Sexo: () masculino () feminino () indeterminado
- 19) Apgar: 1º min: ____ 5º min ____
- 20) Reanimação em sala de parto oxigênio: () sim () não
- 21) Reanimação em sala de parto entubação traqueal: () sim () não
- 22) Reanimação em sala de parto massagem cardíaca: () sim () não
- 23) Peso ao nascer: _____ gramas (4 digitos)
- 24) Comprimento ao nascer: ____ cm
- 25) Perimetro cefálico: ____ cm
- 26) Idade gestacional : ____ + ____ semanas
- 27) Transferido de outro hospital? () sim () não

Evolução na UTI neonatal – diagnósticos (vide ficha da rede gaúcha):

- 28) Doença da membrana hialina: () sim () não
- 29) Persistência de canal arterial: () sim () não
- 30) Enterocolite necrosante: () sim () não
- 31) Sepsis neonatal precoce: () sim () não
- 32) Sepsis neonatal tardia: () sim () não
- 33) Hemorragia intracraniana: () sim () não; grau I (), II (), III () ou IV ()
- 34) Hidrocefalia: () sim () não
- 35) Leucomalácia: () sim () não
- 36) Retinopatia da prematuridade (ROP): () Sim () Não; grau 1 (), 2 (), 3 (), 4 ()
- 37) Uso de laser, se ROP? () sim () não

Nutrição (vide ficha da rede gaúcha):

- 38) Recebeu leite materno com aditivo? () sim () não () não recebeu leite materno
39) Recebeu formula especial para prematuro? () sim () não () não recebeu formula

Alta hospitalar (vide ficha da rede gaúcha):

- 40) Data da alta: ___/___/___
41) Idade na alta: ___ dias
42) IG corrigida: ___ semanas
43) Peso na alta: ___ gramas
44) Acompanhamento no ambulatório de egressos : () sim () não
45) Uso de palivizumab: () sim () não () não se aplica

Acompanhamento (vide prontuário do ambulatório):

- 46) Peso ao final do 1º semestre: _____ Escore Z= _____
Data: ___/___/___ IG corrigida: _____ Idade crono: _____
47) Peso ao final do 2º semestre: _____ Escore Z= _____
Data: ___/___/___ IG corrigida: _____ Idade crono: _____
48) Peso ao final do 4º semestre: _____ Escore Z= _____
Data: ___/___/___ IG corrigida: _____ Idade crono: _____
49) Estatura ao final do 1º semestre: _____ Escore Z= _____
Data: ___/___/___ IG corrigida: _____ Idade crono: _____
50) Estatura ao final do 2º semestre: _____ Escore Z= _____
Data: ___/___/___ IG corrigida: _____ Idade crono: _____
51) Estatura ao final do 4º semestre: _____ Escore Z= _____
Data: ___/___/___ IG corrigida: _____ Idade crono: _____
52) Perimetro cefalico ao final do 1º semestre: _____ Escore Z= _____
Data: ___/___/___ IG corrigida: _____ Idade crono: _____
53) Perimetro cefalico ao final do 2º semestre: _____ Escore Z= _____
Data: ___/___/___ IG corrigida: _____ Idade crono: _____
54) Perimetro cefálico ao final do 4º semestre: _____ Escore Z= _____
Data: ___/___/___ IG corrigida: _____ Idade crono: _____
55) Desenvolvimento motor ao final do 1º semestre : () Tipico () Atipico
Data: ___/___/___ IG corrigida: _____ Idade crono: _____
56) Desenvolvimento motor ao final do 2º semestre : () Tipico () Atipico
Data: ___/___/___ IG corrigida: _____ Idade crono: _____
57) Desenvolvimento motor ao final do 4º semestre : () Tipico () Atipico
Data: ___/___/___ IG corrigida: _____ Idade crono: _____

- 58) Atraso do DNPM? () sim () não
59) Paralisia Cerebral? () sim () não
60) Deficiência auditiva? () sim () não
61) Imunização com Palivizumab (VSR)? () sim () não
62) Internação por bronquiolite até os dois anos? () sim () não
63) Crise convulsiva no período NEONATAL? () sim () não
64) Continuou com ANTICONVULSIVANTES aos 2 anos? () sim () não



PPGEH

Programa de Pós-Graduação em Envelhecimento Humano
Faculdade de Educação Física e Fisioterapia - FEFF