

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E
DO ADOLESCENTE

**PADRÕES DE CRESCIMENTO INTRAUTERINO E
PÓS-NATAL: INFLUÊNCIA NO
NEURODESENVOLVIMENTO DE PRÉ-TERMOS
DE MUITO BAIXO PESO**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

GABRIELA RIBEIRO FILIPOUSKI

Porto Alegre, Brasil

2011

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E
DO ADOLESCENTE

**PADRÕES DE CRESCIMENTO INTRAUTERINO E
PÓS-NATAL: INFLUÊNCIA NO
NEURODESENVOLVIMENTO DE PRÉ-TERMOS
DE MUITO BAIXO PESO**

GABRIELA RIBEIRO FILIPOUSKI

Orientador: Dr. Renato Soibelman Procianoy

Co-orientadora: Dra. Rita de Cássia Silveira

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil

2011

CIP - Catalogação na Publicação

Ribeiro Filipouski, Gabriela

Padrão de crescimento intrauterino e pós-natal: influência no neurodesenvolvimento de pré-termos de muito baixo peso / Gabriela Ribeiro Filipouski. -- 2011.

100 f.

Orientador: Renato Soibermann Procianoy.

Coorientadora: Rita de Cássia Silveira.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Porto Alegre, BR-RS, 2011.

1. adequação para a idade gestacional . 2. crescimento. 3. desenvolvimento neuropsicomotor. 4. prematuridade. I. Soibermann Procianoy, Renato, orient. II. Silveira, Rita de Cássia, coorient. III. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

ESTA DISSERTAÇÃO FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:

12/12/2011

E, FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

Prof. Dr. Rudimar Riesgo
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Profª. Drª. Andrea Lucia Corso
Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Profª. Drª. Cleonice Alves Bosa
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos os bebês e suas famílias,
acompanhados no Ambulatório de Seguimento
de Prematuros de Muito Baixo Peso do HCPA.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer, carinhosamente, a todos que, de alguma forma, colaboraram com a realização deste trabalho:

A meus pais, primeiros mestres, por me ensinarem o valor da curiosidade e da dedicação;

A meu marido, Maicon de Oliveira Dias, por estar comigo desde que este momento era apenas um projeto;

Ao Dr. Renato Soibermann Procianoy, pela cuidadosa orientação, competência e incentivo;

A Dr^a Rita de Cássia Silveira, por além de me co-orientar e confiar no meu trabalho me apresentar ao mundo encantador da Neonatologia;

As colegas neonatologistas Luciana A. Heidemann, Luciana Teixeira, Ana Cláudia W. Benjamin e Cláudia Ferri pelos conselhos e sugestões ao longo do trabalho;

As colegas Ana Carolina Terrazzan e Rubia do Nascimento Fuentefria, por cada momento de incansáveis interlocuções.

RESUMO

Objetivo: Avaliar, em uma coorte de bebês prematuros de muito baixo peso de nascimento, a influência da idade gestacional e da nutrição perinatal no desenvolvimento aos 24 meses de idade corrigida.

Método: Foram estudadas 125 crianças pré-termo de muito baixo peso de nascimento nascidas ou internadas em uma unidade de terapia intensiva neonatal nas primeiras 48 horas de vida. Os bebês foram classificados como pequenos para a idade gestacional no nascimento (PIG) e na alta (PIG/PIG); adequados para a idade gestacional no nascimento (AIG) e pequenos para idade gestacional na alta (AIG/PIG); e adequados para a idade gestacional no nascimento (AIG) e na alta (AIG/AIG). A *Bayley Scales of Infant and Toddler Development III* (BSID-III) foi utilizada para a avaliação do neurodesenvolvimento aos 24 meses de idade corrigida.

Resultados: 15 recém-nascidos nasceram \leq 27 semanas, 73 entre 28-31 semanas e 37 > 31 semanas, as menores pontuações na BSID-III ocorreram no grupo mais imaturo. Por outro lado, 56 foram classificados como PIG/PIG, 55 como AIG/PIG, e 14 como AIG/AIG, não havendo diferença na BSID-III entre estes grupos, embora o grupo PIG/PIG tenha apresentado idade gestacional significativamente maior.

Conclusão: Os recém-nascidos que foram PIG/PIG tinham idade gestacional maior do que os outros, e tiveram avaliação do neurodesenvolvimento

semelhante, sugerindo que a nutrição perinatal desempenha um papel importante no desenvolvimento aos 2 anos de idade corrigida.

Palavras-chave: adequado para a idade gestacional, crescimento, desenvolvimento neuropsicomotor, pequeno para a idade gestacional, prematuridade.

ABSTRACT

Aim: To assess the influence of gestational age and perinatal nutrition on development at 24 months corrected age in a cohort of very low birth weight preterm infants.

Method: 125 very low birth weight preterm infants admitted to a neonatal intensive care unit within the first 48 hours of life were studied. The infants were classified as born small for gestational age (SGA) and still SGA at discharge (SGA/SGA); born adequate for gestational age (AGA) and SGA at discharge (AGA/SGA); and born AGA and still AGA age at discharge (AGA/AGA). The Bayley Scales of Infant and Toddler Development III (BSID-III) were used for assessment of neurodevelopment at 24 months corrected age.

Results: 15 neonates were born at ≤ 27 weeks, 73 at 28–31 weeks, and 37 at >31 weeks with lowest BSID-III scores in the more immature group. 56 were classified as SGA/SGA, 55 as AGA/SGA, and 14 as AGA/AGA with no difference in BSID-III among the groups even though SGA/SGA group had significantly higher gestational age.

Conclusion: Neonates who were SGA/SGA had higher gestational age than the others, and they had similar neurodevelopment assessment suggesting that perinatal nutrition plays an important role in development at 2 years corrected age.

Keywords: adequate for gestational age, growth, neurodevelopment, preterm, small for gestational age

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 Caracterização sócio-demográfica e clínica da amostra
- Tabela 2 *Bayley Scales of Infant and Toddler Development*, terceira edição, considerando a população da amostra dividida em adequação para a idade gestacional no nascimento e na alta
- Tabela 3 Caracterização sócio-demográfica e clínica da amostra conforme adequação para idade gestacional no nascimento e na alta
- Tabela 4 *Bayley Scales of Infant and Toddler Development*, terceira edição, considerando a população da amostra dividida por idade gestacional
- Tabela 5 Caracterização sócio-demográfica e clínica da amostra conforme idade gestacional

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIG	Adequado para idade gestacional
BINS*	<i>Bayley Infant Neurodevelopmental Screener</i>
BSDI I*II	<i>Bayley Scales of Infant and Toddler Development III</i>
DHA	Ácido docosahexaenóico
DINO*	DHA for the Improvement of Neurodevelopmental Outcome
DMH	Doença da Membrana Hialina
DUM	Data da última menstruação
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HPIV	Hemorragia Peri-intraventricular
IC	Idade corrigida
IG	Idade gestacional
IMC	Índice de massa corporal
LPV	Leucomalácia Periventricular
NAPI*	<i>Neurobehavioral Assesment of the Preterm Infant</i>
PA	Peso na alta

PC	Perímetro cefálico
PIG	Pequeno para a idade gestacional
SPSS*	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

* Algumas siglas foram mantidas na sua versão original em inglês, por serem assim internacionalmente referidas

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

INTRODUÇÃO	15
1 REVISÃO DA LITERATURA	18
1.1 Prematuridade	18
1.2 Avaliação do neurodesenvolvimento	21
1.2.1 <i>Denver Developmental Screening Test</i>	22
1.2.2 Escala de Desenvolv. Psicomotor da Primeira Infância Brunet-Lèzine	22
1.2.3 <i>Griffiths Developmental Scale</i>	23
1.2.4 <i>Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale</i>	23
1.2.5 <i>Battelle Developmental Inventory</i>	24
1.2.6 <i>Bayley Scales of Infant and Toddler Development</i>	24
1.3 Fatores que influenciam o neurodesenvolvimento	27
2 JUSTIFICATIVA	33
3 OBJETIVOS	34
3.1 Objetivo geral	34
3.2 Objetivos específicos	34
4 PACIENTES E MÉTODOS	35
4.1 Delineamento do estudo	35

4.2 População	35
4.2.1 População em estudo	35
4.2.2 População da pesquisa	35
4.3 Amostra e amostragem	36
4.3.1 Critérios de inclusão	36
4.3.2 Critérios de exclusão	36
4.4 Variáveis em estudo	37
4.4.1 Peso de nascimento	37
4.4.2 Idade gestacional	37
4.4.3 Desenvolvimento dos bebês	38
4.4.4 Adequação para idade gestacional em relação ao peso de nascimento	38
4.4.4.1 Pequeno para idade gestacional	38
4.4.4.2 Adequado para idade gestacional	38
4.4.4 Adequação para idade gestacional em relação ao peso da alta	39
4.5 Logística	39
4.6 Análise estatística	40
4.7 Considerações éticas	42
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43
6 ARTIGO	52
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	93
ANEXOS	

INTRODUÇÃO

Com os progressos da medicina e, conseqüentemente, da neonatologia, cada vez mais recém-nascidos pré-termo têm sobrevivido. Os avanços na terapia intensiva neonatal aumentaram significativamente a sobrevida e reduziram a morbidade durante a internação hospitalar entre os recém-nascidos (AAP, 2004). Tal situação possibilita avaliar as conseqüências e as condições de crescimento e desenvolvimento destes bebês desde o período em que estão sob cuidados intensivos até os primeiros anos de vida.

Soma-se a isso uma conscientização crescente da importância do conhecimento a respeito do desfecho a longo prazo de ensaios clínicos randomizados, uma vez que as intervenções realizadas no período neonatal podem alterar significativamente o crescimento e o desenvolvimento tardios (SINGER et al., 1999).

Entre as inúmeras pesquisas voltadas para este objetivo, o desenvolvimento mental de recém-nascidos prematuros tem sido objeto de estudo de muitas investigações nos últimos anos. Segundo a *American Academy of Pediatrics* (2004), a prematuridade do recém-nascido traz dificuldades específicas para o desenvolvimento da criança e tanto o peso de nascimento quanto a idade gestacional são fatores prognósticos relevantes para a sobrevida e qualidade de vida de um recém-nascido.

Recém-nascidos de muito baixo peso (menores que 1500 gramas) possuem maior risco de sequelas. Segundo Vohr (2000) e Stephens (2009) estes bebês tendem a ter um maior número de problemas médicos logo cedo e apresentam maior incidência de atraso no desenvolvimento (conforme avaliações da Escala Bayley) e mais problemas durante a infância. Tais estudos ainda mostram que a prematuridade é um fator contribuinte para condições como atraso no desenvolvimento, danos cerebrais, epilepsia e retardo mental, estando também associada a déficit motor e sensorio, performance escolar mais lenta, atraso no desenvolvimento da linguagem, entre outros.

A idade gestacional, peso de nascimento e complicações médicas estão freqüentemente associadas. Quanto mais curta a duração da gestação e menor o peso de nascimento, maior a probabilidade de intercorrências no período neonatal. Conforme os achados de Laucht (2002), diversas características perinatais, como o nível de educação materna e paterna, as condições socioeconômicas da família, a presença de drogadição, a estimulação do bebê, etc, são fatores ambientais que também contribuem para um desenvolvimento favorável ou não.

Recém-nascidos com peso ao nascer entre o percentil 10 e 90, na curva de crescimento intrauterino de Alexander et al. (1996), são chamados de adequados para a idade gestacional (AIG). Já os recém-nascidos pequenos para a idade gestacional (PIG) encontram-se abaixo do percentil 10 da mesma curva.

Beek e Samson (1994) mencionam em seus estudos que recém-nascidos com baixo peso para sua idade gestacional enfrentam um risco mais sério do que recém-nascidos da mesma idade gestacional, com peso adequado para a idade.

Segundo estes autores, esses bebês podem apresentar maior risco para o controle postural e habilidades motoras finas.

Por outro lado, Procianoy et al. (2009), em um estudo de coorte, comparou o neurodesenvolvimento de recém-nascidos prematuros de muito baixo peso adequados e pequenos para a idade gestacional e não encontrou diferenças significativas nos resultados do Bayley com 24 meses de idade corrigida.

Ao revisar a literatura, observou-se que não há dados publicados que relacionem o peso de nascimento e o peso de alta destes bebês. Sabe-se que bebês que nascem adequados para a idade gestacional podem ter alta pequenos e bebês que nascem pequenos podem ter alta ainda pequenos ou, o que é menos comum, adequados para a idade gestacional. Uma vez reconhecida a importância a respeito do desfecho a longo prazo dos cuidados destes bebês na UTI Neonatal, bem como do adequado crescimento favorável ao bom desempenho no neurodesenvolvimento, o objetivo do presente estudo é comparar o desenvolvimento cognitivo, da linguagem e motor dos recém-nascidos que receberam alta da UTI Neonatal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e que seguiram acompanhamento no Ambulatório de Seguimento de Prematuros de Muito Baixo Peso desta instituição. Pretende-se investigar o desenvolvimento através da Escalas Bayley (BSID-III) aos 24 meses de idade corrigida nos três grupos anteriormente apresentados.

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Prematuridade

A definição de prematuridade é ampla, engloba todo recém-nascido cuja idade gestacional é inferior a 37 semanas. No entanto, o foco de interesse deste trabalho, em função das diversas morbidades a que estão sujeitos, são os prematuros cuja idade gestacional é inferior a 32 semanas.

O aumento da sobrevivência da população de prematuros desde a década de 70 tem acarretado, no meio científico, uma série de questionamentos relativos aos desfechos desta situação clínica.

Saigal (2009) afirma que muitos fatores afetam o crescimento de um lactente prematuro: a idade gestacional, o peso de nascimento, a gravidade do quadro durante o período neonatal, a ingestão calórica, as situações clínicas, os fatores ambientais e a hereditariedade.

Segundo Mc Cormick (2006) diferentes morbidades clínicas estão associadas à prematuridade, entre elas a doença de membrana hialina, a displasia broncopulmonar, a enterocolite necrosante, a retinopatia da prematuridade,

seqüelas e infecções neonatais, além de déficits auditivos, nutricionais e do desenvolvimento neuropsicomotor.

Tais condições resultam não só em maior utilização de serviços médicos após a alta hospitalar, mas também em necessidade de acompanhamento multidisciplinar especializado e de mais conhecimentos a respeito das condições globais de saúde, principalmente das seqüelas neurológicas e da adaptação social destes pacientes (VOHR, 2002).

Em conseqüência disso, há demanda crescente de estudos que avaliem as características clínicas, de crescimento e de desenvolvimento de recém-nascidos prematuros de muito baixo peso. Tais estudos têm como objetivo identificar precocemente problemas de saúde, de desenvolvimento, educacionais e sociais, com o intuito de possibilitar medidas preventivas e intervenções precoces nas diferentes situações (BRUM; SCHERMANN, 2005).

Devido à variedade de problemas que podem acometer estas crianças e às inúmeras possibilidades de intervenção precoce nas diferentes situações Jeng et al. (2000) afirmam que é importante o acompanhamento dos bebês por uma equipe multidisciplinar, possibilitando a atenuação de sequelas, abrandando as disfunções neuropsicomotoras e facilitando as relações entre os pais e o bebê.

Dentre muitas avaliações específicas que aprofundam o conhecimento de todas as intercorrências clínicas relacionadas com esta comorbidade, a avaliação do desenvolvimento neurológico é indicada como parte da rotina a ser implementada no seguimento de recém-nascidos prematuros de muito baixo peso (MARLOW, 2004).

Segundo Anderson e Doyle (2008), o seguimento deve se dedicar a acompanhar o bebê não só em aspectos clínicos como também em aspectos do desenvolvimento cognitivo, da linguagem e motor. Tais cuidados possibilitam que, a partir do conhecimento de possíveis déficits, seja possível intervir precocemente, minimizando-os e proporcionando melhor qualidade de vida para estas crianças.

1.2 Avaliação do neurodesenvolvimento

Com o intuito de acompanhar e identificar sinais precoces de alterações no neurodesenvolvimento infantil, vários protocolos foram desenvolvidos. Entretanto, no Brasil, segundo Jeng (2000), a maioria das escalas de desenvolvimento existentes não foram validadas para a população, podendo ser usadas apenas para pesquisas clínicas.

As escalas identificam os padrões normais do desenvolvimento em relação ao desenvolvimento motor amplo e fino, adaptativo, cognitivo, da linguagem e pessoal-social. Estes instrumentos são baseados na teoria neuromaturacional, ou seja, enfatizam tanto os testes de reflexos primitivos quanto as aquisições neuropsicomotoras esperadas para cada idade (SYMINGTON; PINELLI, 2006).

Segundo Ellison et al. (1985), um instrumento capaz de avaliar o desenvolvimento deve ser descritivo, generalista, ter uma amostra de referência, apresentar itens pontuados em subescores e possibilitar que, com base neles, se obtenha um escore final. Para que o instrumento tenha validade, é preciso que este tenha sido submetido a uma validação concorrente a outros instrumentos, apresente acurácia e seja preditivo ao estabelecer um diagnóstico.

Atualmente há um número considerável de escalas capazes de avaliar situações globais do neurodesenvolvimento nos três primeiros anos de vida. As principais serão apresentadas nos itens seguintes.

1.2.1 *Denver Developmental Screening Test*

Desenvolvido por Frannkenburg e Daddos, em 1967, é uma escala de triagem para atraso no desenvolvimento de fácil aplicação, não necessitando de materiais específicos e nem de treinamento especializado. É composta por quatro itens, divididos por setores do desenvolvimento: motor grosseiro, linguagem, motor adaptativo fino e pessoal-social. Pode ser usada desde o nascimento até os seis anos de idade. Seu resultado é distribuído em três categorias: normal, suspeita e atraso.

Geralmente é utilizada como uma triagem, possibilitando que o examinador determine se a criança está ou não dentro da faixa de normalidade, mas não permite um diagnóstico. Esta escala apenas alerta o investigador quanto à presença de alterações, mas, frente a alguma suspeita, impõe a necessidade de uma investigação com avaliações mais específicas (FRANKENBURG, 1996).

1.2.2 Escala de Desenvolvimento Psicomotor da Primeira Infância Brunet-Lèzine

A escala de desenvolvimento psicomotor da primeira infância foi desenvolvida na França e é composta por itens que avaliam lactentes de zero a trinta meses em quatro áreas do desenvolvimento: controle postural e motricidade, linguagem, coordenação óculo-motriz e relações sociais e pessoais.

Sua avaliação é baseada no desempenho da criança durante o teste e nas respostas da mãe sobre o comportamento do bebê. A partir dos resultados de cada uma das áreas avaliadas, é possível chegar a um quociente de desenvolvimento da criança (BRUNET; LÉZINI, 1981).

1.2.3 *Griffiths Developmental Scale*

É uma escala desenvolvida e publicada na Grã-Bretanha, que avalia o desenvolvimento de crianças de zero a dois anos em cinco áreas: motricidade, pessoal-social, audição e linguagem, coordenação olho-mão e manipulação. A análise é feita com base em uma série de itens que descrevem o comportamento do bebê em determinado período de tempo. Sua cobertura é limitada e não há adaptação para a população brasileira (GRIFFITHS, 1996).

1.2.4 *Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale*

A escala foi publicada pela primeira vez em 1973 e sua administração pode ser feita em bebês de 36 a 44 semanas de vida e em prematuros, quando atingirem 40 semanas. Foi desenvolvida para distinguir diferenças individuais entre os bebês. A escala avalia motricidade, sensorialidade, atenção do bebê para o mundo exterior, seus estados de vigília e certos aspectos diretamente observáveis do funcionamento do sistema vegetativo. A escala deve ser aplicada

por um avaliador devidamente treinado para tal e é praticada com a participação ativa dos pais, visando à identificação de competências do bebê. Não pode ser considerada uma avaliação neurológica formal (BRITT; MYERS, 1994).

1.2.5 *Battelle Developmental Inventory*

Esta escala de desenvolvimento avalia crianças de zero a oito anos em cinco áreas do desenvolvimento: habilidades cognitivas, comunicação (expressiva e linguagem), motor (amplo e fino), comportamento adaptativo e relacionamento pessoal-social. Para isso é necessária avaliação estruturada, observação e relatório do cuidador. Seu resultado determina atrasos no desenvolvimento, mas seu uso é questionável devido à baixa acurácia apresentada (MC LEAN et al., 1997). Não costuma ser utilizada na população brasileira.

1.2.6 *Bayley Scales of Infant Development*

Sua primeira versão foi organizada a partir de diferentes escalas de desenvolvimento infantil e publicada em 1969. Em 1993, foi publicada uma segunda versão, que atualizou os dados normativos da primeira e de ampliou a faixa etária de cobertura. Atualmente está em sua terceira revisão (2006), com o objetivo de melhorar a cobertura de conteúdos utilizando-se de itens com demonstrada capacidade preditiva.

A *Bayley Scales of Infant Development* é um instrumento que permite uma medida adequada dos progressos no desenvolvimento de bebês de até 42 meses e é muito utilizada em investigações científicas em nível mundial, sendo considerada o instrumento padrão-ouro para a avaliação do desenvolvimento com estes critérios. (DOMÈNECH; TERREROS, 1995).

A escala deve ser aplicada por profissionais previamente treinados para esta função e é indicada para diagnóstico do desenvolvimento.

Os resultados da Bayley podem ser utilizados para identificar aspectos esperados, mas ainda não amadurecidos no bebê, oportunizando intervenções adequadas quando necessárias, tanto sob a forma de tratamento quanto de prevenção de dificuldades desenvolvimentais futuras. Para isso, podem ser avaliadas as áreas cognitiva, da linguagem, motora, sócio-emocional e comportamental, dependendo da indicação.

A escala cognitiva, composta de 91 itens distribuídos de acordo com as diferentes faixas etárias que podem ser avaliadas pelo instrumento, verifica as capacidades sensório-perceptivas, de exploração e manipulação, de memória, de resolução de problemas, de formação de conceitos, entre outras.

A escala de linguagem avalia a capacidade de compreensão, conteúdo e domínio da língua e é dividida em comunicação receptiva (49 itens) e comunicação expressiva (48 itens).

A escala motora também é dividida em motricidade ampla (72 itens) e motricidade fina (66 itens) e avalia tanto os movimentos dos membros e do corpo,

incluindo o posicionamento estático, os movimentos dinâmicos e o equilíbrio e plano motor, quanto a capacidade de refinamento do movimento, como apreensão, integração percepto-motora e manipulação de objetos.

A pontuação dos itens verificados em cada área corresponde à soma dos itens alcançados pelo bebê. Após, a pontuação é convertida em índices de desenvolvimento e idades equivalentes. Estes índices possibilitam a classificação do nível de desenvolvimento de cada criança em extremamente baixo (69 ou menos), limítrofe (70 a 79), abaixo da média (80 a 89), na média (90 a 109), acima da média (110 a 119), superior (120 a 129) ou muito superior (130 ou mais) (BAYLEY, 2006).

1.3 Fatores que influenciam o neurodesenvolvimento

Distintos fatores colaboram para o neurodesenvolvimento de bebês prematuros, segundo Stephens e Vohr (2009). Os mais comumente estudados estão relacionados com a idade gestacional e com a presença de fatores neonatais de intensidade grave, como hemorragia periintraventricular e leucomalácia periventricular.

Conforme dados da Academia Americana de Pediatria (2004), a evolução neurológica da criança tem relação direta com a gravidade do quadro. A hemorragia periintraventricular, principalmente as de graus III e IV e a leucomalácia periventricular são as que apresentam piores prognósticos.

Gutbrod et al. (2000) compararam 115 crianças PIG com dois grupos de 115 crianças AIG, cada um pareado de acordo com peso e idade gestacional. Todos foram avaliados quanto a peso, comprimento e perímetro cefálico no nascimento, aos 5 e 20 meses de idade corrigida e aos 56 meses, e, também, quanto ao desenvolvimento, com 5 e 20 meses de idade corrigida, com a *Griffith Mental Developmental Scale* e, aos 56 meses, com o Columbia. Seus estudos concluíram que um curto período gestacional pode estar envolvido com dificuldades neurodesenvolvimentais, mas as complicações neonatais podem ter um maior efeito negativo sobre o desenvolvimento cognitivo a longo prazo de

recém nascidos prematuros de muito baixo peso, não importando se estes são PIG ou AIG.

Por outro lado, Vermeulen et al. (2001) investigaram a forma como os fatores perinatais contribuíram para o desenvolvimento neurológico em um grupo de recém-nascidos prematuros. Pesquisaram 185 recém-nascidos com idade gestacional entre 24 e 34 semanas, realizaram uma regressão logística para analisar a influência das variáveis pré e pós-natal sobre o neurodesenvolvimento aos 18 meses de idade corrigida, usando um composto da *Griffith Mental Developmental Scale* e itens da *Amiel-Tison, Grenier e Downen*. Ao final, eles detectaram que efeitos adversos do desenvolvimento neurológico estão associados com a baixa idade gestacional e o baixo peso ao nascer.

Quanto à idade gestacional, diferentes estudos demonstram resultados divergentes ao relacionar a avaliação do neurodesenvolvimento com a adequação para a idade gestacional no nascimento.

Padilla et al. (2010) estudaram 37 prematuros com crescimento intra-uterino restrito e 36 prematuros adequados para a idade gestacional. As crianças foram avaliadas através do exame neurológico infantil de Hammersmith e com a *Bayley Scales of Infant Development*, segunda edição, aos 12 meses de idade corrigida, não havendo diferença significativa entre os grupos. Da mesma forma, Gortnel et al. (2003) avaliaram 74 crianças com peso de nascimento abaixo do percentil 10 e 74 crianças adequadas para a idade gestacional aos 22 meses de idade corrigida, utilizando a *Griffith Developmental Scale Testing* e não encontraram diferença significativa no desenvolvimento neurológico dos dois grupos. Em outro estudo,

Constantinou et al. (2005) avaliaram 60 prematuros de extremo baixo peso ao nascer (<1000gr) e 60 prematuros de muito baixo peso ao nascer (entre 1000gr e 1500gr). Com 36 semanas de idade gestacional, estas crianças foram avaliadas com o *Neurobehavioral Assessment of the Preterm Infant* (NAPI); aos 12 meses IC, com a *Bayley Infant Neurodevelopmental Screener* (BINS) e, aos 18 e 30 meses IC, com a *Bayley Scales of Infant Development*, segunda edição. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos. Apenas as crianças que desenvolveram paralisia cerebral tiveram menores escores na NAPI e nos resultados do BINS e da BSID-II. Anderson et al. (2003) estudaram 298 crianças com extremo baixo peso ao nascer (<1000gr), pequenas para a idade gestacional (abaixo do percentil 3), e as compararam com 262 recém-nascidos com peso de nascimento superior a 2499g. Os grupos foram avaliados com 8 anos de idade através da *Wechsler Intelligence Scale for Children*, terceira edição, utilizada para estimar as habilidades cognitivas, o *Wide Range Achievement Test* e a *Comprehensive Scales of Student Abilities*, usadas para determinar o processo educacional e a *Behavior Assessment Children*, para avaliar os problemas de comportamento. O grupo de crianças com extremo baixo peso ao nascer apresentou maiores deficiências cognitivas, comportamentais e educacionais. Ainda, com o intuito de buscar as diferenças de recém-nascidos pequenos e adequados para a idade gestacional, Tanaru et al. (2011) estudaram a relação dos fatores de risco pré-natal e o neurodesenvolvimento de prematuros de muito baixo peso (<1500gr), pequenos ou adequados para a idade gestacional, recorrendo à aplicação da *Kyoto Scale of Psychological Development* aos 18 meses IC e chegaram à conclusão de que uma idade gestacional mais avançada e um maior

peso ao nascer são protetores do neurodesenvolvimento em prematuros de muito baixo peso ao nascer.

Da mesma forma, Procianoy et al. (2009), ao acompanharem uma coorte de prematuros de muito baixo peso PIG e AIG, aos 8, 12, 18 e 24 meses de idade corrigida, avaliados através da *Bayley Scales of Infant Development, segunda edição*, não encontraram diferença significativa no neurodesenvolvimento destas crianças. Por outro lado, Bardin et al. (2004) relataram que as crianças PIG, com idade gestacional inferior a 28 semanas, avaliadas aos 5 anos de idade, apresentaram maior prejuízo no desenvolvimento neuropsicomotor do que crianças AIG.

Diferentes definições sobre a adequação para a idade gestacional, o grande número de escalas utilizadas para observar o neurodesenvolvimento e os intervalos entre as avaliações são explicações já divulgadas na literatura sobre as discrepâncias apresentadas (ANDERSON et al., 2003; VOHR et al., 2005).

Ganho de peso e crescimento pós-parto dependem principalmente do ganho calórico pós-natal, consumo e qualidade nutricional, que, por sua vez, pode ser diferente, dependendo da composição da fórmula, ou de a criança haver recebido leite humano após a alta (EHRENKRANZ et al., 2006). Um estudo multicentrico realizado por Makrides et al. (2009) nos cinco maiores hospitais da Austrália (conhecido como DINO) avaliou o neurodesenvolvimento de 657 crianças prematuras, destas 322 mães receberam suplementação de DHA e 335 receberam placebo, os bebês foram avaliados aos 18 meses de idade corrigida com a *Bayley Scales of Infant Development, segunda edição*. Não foram

encontradas diferenças significativas na amostra, mas as meninas, filhas das mulheres que receberam suplementação, tiveram melhor neurodesenvolvimento na escala mental da Bayley.

Em recente estudo Belfort et al. (2011) realizaram uma pesquisa com os dados coletados no DINO (estudo recentemente citado) e avaliaram crescimento e neurodesenvolvimento, onde estudaram 613 recém-nascidos menores de 33 semanas de idade gestacional. Todas as crianças foram acompanhadas quanto ao crescimento (peso, comprimento, perímetro cefálico e IMC) aos 4, 12 e 18 meses de idade corrigida e avaliadas quanto ao neurodesenvolvimento aos 18 meses de idade corrigida com a *Bayley Scales of Infant Development*, segunda edição. Os resultados do estudo mostram que o crescimento ao nascer e até a 40^o semana de idade pós-menstrual, foi fundamental para um bom neurodesenvolvimento aos 18 meses de idade corrigida.

Outro fator importante para o neurodesenvolvimento das crianças está relacionado com as condições maternas. Diferentes estudos afirmam que o ambiente familiar (renda, escolaridade, idade materna) tem impacto significativo no desfecho do neurodesenvolvimento das crianças (KOUTRA et al., 2011; ZUPAN-SIMUNEK, 2010; WICKREMASINGHE et al., 2011; ABBASI, 2004).

Em um estudo multicentrico que avaliou um total de 612 crianças de 599 famílias (586 gestações simples e 26 gemelares), com o objetivo de descrever as características sócio-demográficas associadas ao neurodesenvolvimento infantil aos 18 meses de idade, foram encontradas relações entre as características maternas e o neurodesenvolvimento. Nesse estudo, as características sócio-

demográficas foram coletadas através de questionários específicos e entrevistas estruturadas e o neurodesenvolvimento foi estimado através da *Bayley Scales of Infant and Toddler Development*, terceira edição. Um modelo de regressão linear multivariada foi o recurso utilizado para examinar as associações entre os escores padronizados da Bayley e as diferenças dos pais e das características infantis. A escolaridade materna foi positivamente associada à grande maioria dos aspectos do neurodesenvolvimento infantil observados (KOUTRA et al., 2011).

Da mesma forma, Wickremasinghe et al. (2011), em estudo que teve como objetivo avaliar a capacidade de escalas de desenvolvimento neurológico, afirmam que as medidas usadas para prever situações do neurodesenvolvimento de crianças prematuras menores de 32 semanas de idade gestacional devem contar com escalas para avaliar o neurodesenvolvimento e também agregar a observação das condições sócio-econômicas da família.

2 JUSTIFICATIVA

Pesquisa realizada por Franz et al. (2009), onde o pouco ganho de peso é associado a um desempenho no exame neurológico e a um escore de composição mental pobres, levou-os a concluir que o ganho de peso e PC no período neonatal têm significativa importância para o neurodesenvolvimento em longa data.

Ao revisar a literatura, observou-se que não há dados publicados que relacionem o peso de nascimento e o peso de alta destes bebês. Sabe-se que bebês que nascem adequados para a idade gestacional podem ter alta pequenos e bebês que nascem pequenos podem ter alta ainda pequenos ou, o que é menos comum, adequados para a idade gestacional. Uma vez reconhecida a importância a respeito do desfecho a longo prazo dos cuidados destes bebês na UTI Neonatal, bem como do adequado crescimento favorável ao bom desempenho no neurodesenvolvimento, o objetivo do presente estudo é comparar o desenvolvimento cognitivo, da linguagem e motor dos recém-nascidos que receberam alta da UTI Neonatal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e que seguiram acompanhamento no Ambulatório de Seguimento de Prematuros de Muito Baixo Peso desta instituição. Pretende-se investigar o desenvolvimento através da Escalas Bayley (BSID-III) aos 24 meses de idade corrigida nos três grupos anteriormente apresentados.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Investigar prováveis diferenças no desenvolvimento cognitivo, da linguagem e motor de recém-nascidos prematuros de muito baixo peso que nasceram: adequados para a idade gestacional e que tiveram alta pequenos para a idade gestacional; pequenos para a idade gestacional e que tiveram alta pequenos para a idade gestacional e pequenos para a idade gestacional e que tiveram alta adequados para a idade gestacional.

3.2 Objetivos específicos

Verificar a influência das condições clínicas no desenvolvimento cognitivo, da linguagem e motor nos três grupos.

Observar a interferência da situação socioeconômica no desenvolvimento cognitivo, da linguagem e motor nos três grupos de recém-nascidos.

Avaliar o que o crescimento peri natal pode influenciar no neurodesenvolvimento.

4- PACIENTES E MÉTODOS

4.1. Delineamento do estudo

Estudo de coorte, prospectivo, controlado.

4.2. População

4.2.1- População em estudo

Constituída por recém-nascidos prematuros com peso de nascimento menor a 1500 gramas nascidos no HCPA.

4.2.2- População da pesquisa

A população foi constituída por todos os recém-nascidos prematuros de muito baixo peso (<1500gr), nascidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre ou

internados com até 48 horas de vida entre janeiro de 2006 e outubro de 2008, que receberam alta da UTI Neonatal e foram acompanhados no Ambulatório de Seguimento de Prematuros do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

4.3. Amostra e amostragem

4.3.1- Critérios de inclusão

Recém-nascidos oriundos do Centro Obstétrico do HCPA ou internados na UTI Neonatal com menos de 48 horas de vida, quando provenientes de outro hospital, com peso de nascimento menor que 1.500 gramas, que receberem alta da UTI Neonatal.

4.3.2- Critérios de exclusão

Serão considerados fatores de exclusão:

- Pacientes que receberam alta da UTI Neonatal e não retornaram para acompanhamento do Ambulatório de Seguimento de Prematuros de Muito Baixo Peso do Hospital de Clínicas, ou que realizaram menos de três consultas durante o período de seguimento;

- Recém-nascidos que apresentaram cegueira ou surdez, o que impossibilita a aplicação adequada da Escala Bayley;
- Portadores de malformações congênitas maiores, o que influencia a aplicação da Escala e acarretaria possíveis confusões nos resultados;
- Pacientes que não completaram 24 meses de idade corrigida até o mês de novembro de 2010.

4.4. Variáveis em estudo

4.4.1- Peso de nascimento

O peso foi aferido em balança digital, com precisão de 5 gramas, na rotina assistencial ao nascimento de todos os pacientes.

4.4.2- Idade gestacional

A IG foi definida como a melhor estimativa obstétrica baseada em ecografia obstétrica precoce, realizada no primeiro trimestre de gestação, ou pela história obstétrica materna (DUM). Na ausência deste dado, foi utilizada a estimativa do exame neonatal da idade gestacional, determinada pelo Ballard Score (1991).

4.4.3- Desenvolvimento dos bebês

O desenvolvimento dos bebês foi avaliado pela aplicação da Escala Bayley (BSDI-III).

4.4.4- Adequação pela idade gestacional em relação ao peso de nascimento

4.4.4.1- Pequeno para a idade gestacional (PIG): Foi considerado PIG o recém-nascido cujo peso ao nascimento, em relação à idade gestacional, ficou abaixo do percentil 10 da curva de crescimento intrauterino de Alexander et al. (1996), empregada na rotina da Neonatologia do HCPA.

4.4.4.2 – Adequado para a idade gestacional (AIG): Foi considerado AIG o recém-nascido cujo peso de nascimento, em relação à idade gestacional, ficou acima do percentil 10 e abaixo do percentil 90 da curva de crescimento intrauterino de Alexander et al. (1996), rotineiramente empregada no Serviço de Neonatologia do HCPA.

4.4.5- Adequação para idade gestacional em relação ao peso da alta

Para a classificação, foram consideradas 40 semanas de idade pós-menstrual para aqueles que não tiveram alta antes de 40 semanas. Classificou-se um recém-nascido como pequeno para a idade gestacional (PIG) se o peso de alta (PA) ficou abaixo do percentil 10, de acordo com a curva de crescimento intrauterino de Alexander et al. (1996), e como adequado para a idade gestacional (AIG), se o PA esteve entre o percentil 10 e 90 da curva de crescimento de Alexander et al.

4.5. Logística

Todo prematuro com peso de nascimento menor que 1500 gramas, internado no Serviço de Neonatologia do HCPA, é convidado a manter acompanhamento pediátrico em um ambulatório especial para prematuros, já existente.

Como rotina deste ambulatório, são realizadas avaliações do desenvolvimento destas crianças aos 24 meses de idade corrigida. As avaliações fazem parte da rotina assistencial do ambulatório de prematuros, de forma que não foram obtidas exclusivamente para a pesquisa. Todas as informações foram registradas em protocolo de atendimento, adotado de forma rotineira, como forma de coleta de dados no Ambulatório de Seguimento de Prematuros de Muito Baixo Peso do HCPA (Anexo 3).

As avaliações do desenvolvimento foram feitas a partir da administração da Escala Bayley nos recém-nascidos, aos 24 meses de idade corrigida. Todas as avaliações foram realizadas pela mesma pesquisadora, cega aos dados dos grupos. A avaliação foi feita com base nos valores dos escores obtidos nas avaliações das respectivas idades, de acordo com o Manual da Escala Bayley. A aplicação da escala foi realizada em sala de consulta adequada para esse fim, na presença dos pais, durante a consulta médica de rotina.

Para descrição e análise das variáveis em estudo, foi realizado um banco de dados informatizado.

4.6. Análise estatística

As variáveis quantitativas foram descritas através de média e desvio padrão (distribuição simétrica) ou mediana e amplitude interquartílica (distribuição assimétrica) e as qualitativas foram descritas através de freqüências absolutas e relativas.

Para avaliar a associação entre as variáveis categóricas, foi aplicado o teste qui-quadrado, de Pearson. Em caso de significância estatística, utilizou-se o teste dos resíduos ajustados. Para as variáveis quantitativas, o teste da correlação linear de Pearson foi empregado.

Na comparação das variáveis quantitativas entre as classificações de idade gestacional, recorreu-se à Análise de Variância (ANOVA) *one-way* com *post-hoc*

de Tukey. Em caso de assimetria, usou-se o teste de Kruskal-Wallis, complementado pelo teste de Mann-Whitney.

O tamanho da amostra foi calculado a partir dos resultados de pesquisa que avaliou desenvolvimento motor e mental em pré-termos adequados e pequenos para idade gestacional, com 96 pacientes. Considerando-se um nível de significância de 5% ($p \leq 0,05$) e um poder de 80%, foi necessária uma amostra de 104 pacientes para avaliar uma diferença de desenvolvimento de 3 pontos entre os grupos (PROCIANOY et al., 2009).

As análises foram realizadas no programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*), versão 18.0.

4.7. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Como pesquisa que envolveu seres humanos, foi assinado um termo de sigilo de dados pelos pesquisadores, conforme formulário do GPPG desta instituição. Igualmente, foi apresentado um termo de consentimento livre e esclarecido aos pais (Anexo 1), sendo o mesmo assinado durante a consulta ambulatorial. Os dados e a identificação dos pacientes foram mantidos em sigilo. O presente estudo não acarretou riscos nem prejuízos para os pacientes, visto que foram acompanhados do ponto de vista ambulatorial para posterior descrição dos dados encontrados durante o período de coleta de dados da pesquisa. Nenhum procedimento invasivo foi realizado. Os pacientes não foram identificados, permanecendo o direito à privacidade.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- ABBASI, S. Segmento do recém-nascido pré-termo: desenvolvimento neurológico. *Boletim Informativo Pediátrico* [serial on the Internet], v. 25, n. 68, 2004.
http://paulomargotto.com.br/index_sub.php?pageNum_rs_artigos_sub=1&totalRows_rs_artigos_sub=32&tipo=28. Acessado em 15 de setembro de 2011.
- 2- ALEXANDER, G., R., et al. A United States national reference for fetal growth. *Obstetrics and Gynecology*, v. 87, n. 2, p. 163-168, 1996.
- 3- American Academy of Pediatrics. Follow-up care of high-risk infants. *Pediatrics*, v. 114, n. 1, p. 1377-1397, 2004.
- 4- ANDERSON, P., et al. Neurobehavioral outcomes of school-age children born extremely low birth weight or very preterm in the 1990s. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, v. 289, n. 24, p. 3264-3272, 2003.

- 5- ANDERSON, P., J.; DOYLE, L.,W. Cognitive and educational deficits in children born extremely preterm. *Seminars in Perinatology*, v. 32, n. 1, p. 51-58, 2008.
- 6- BARDIN, C.; PIUZE, G.; PAPAGEOURGIOU, A. Outcome at 5 years of age of SGA and AGA infants born less than 28 weeks of gestation. *Seminars of Perinatology*, v. 28, n. 4, p. 288-294, 2004.
- 7- BAYLEY, N. Manual for the Bayley Scales of Infant and Toddler Development. 3rd ed. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 2006. 266p.
- 8- BEEK, Y.; SAMSON, J., F. Communication in preterm infants: why is it different? *Early Development and Parent*, v. 3, p. 37-50, 1994.
- 9- BELFORT, M., B., et al. Infant growth before and after term: effects on neurodevelopment in preterm infants. *Pediatrics*, v. 128, n. 4, p. e899-906, 2011.
- 10-BRITT, C., G.; MYERS, J., B. Testing the effectiveness of NBAS intervention with a substance-using population. *Infant Mental Health*, v. 153, p. 293-304, 1994.

- 11-BRUM, E.; SCHERMANN, L. Intervenções frente ao desenvolvimento prematuro: uma revisão teórica. *Scientia Medica*, v. 15, n. 1, p. 60-67, 2005.
- 12-BRUNET, O.; LÉZINI, I. **Desenvolvimento Psicológico da Primeira Infância**. Porto Alegre: Artes Médicas, 1981. 159p.
- 13-BURGUET, A., et al. Neurodevelopmental outcome of premature infants born at less than 33 weeks of gestational age and not cerebral palsy at the age of 5 years. *Archives de Pédiatrie: organe officiel de la Société française de pédiatrie*, v. 7, n. 4, p. 357-368, 2000.
- 14-CONSTANTINO, J., C., et al. Neurobehavioral assessment predicts differential outcome between VLBW and ELBW preterm infants. *Journal of Perinatology*, v. 25, n. 12, p. 788-793, 2005.
- 15-EHRENKRANZ, R., A., et al. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics*, v. 117, n. 4, p. 1253-1261, 2006.
- 16-ELLISON, P., H.; HORN, J., L.; BROWNING, C., A. Construction of an infant neurological international battery (INFANIB) for the assessment of neurological integrity in infancy. *Physical Therapy*, v. 65, p. 1326-1331, 1985.

17-FRANKENBURG, W., R., et al. The Denver II: a major revision and restandardization of the Denver Developmental Screening Test. *Pediatrics*, v. 89, n. 1, p. 91-97, 1992.

18-FRANKENBURG, W., R. Denver II. Denver Developmental Materials;1996.

19-FRANZ, A., et al. Intrauterine, early neonatal and postdischarge growth and neurodevelopmental outcome at 5.4 years in extremely preterm infants after intensive neonatal nutritional support. *Pediatrics*, v. 123, n. 1, p. e101-109, 2009.

20-GORTNER, L., et al. Outcome in preterm small for gestational age infants compared to appropriate for gestational age preterms at the age of 2 years: a prospective study. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology*, v. 110, n. 1, p. s93-97, 2003.

21-GRIFFITHS, R. **The abilities of babies**: A study in mental measurement. 3. ed. New York: McGraw-Hill, 1996. 229p.

22-GUTBROD, T., et al. Effects of gestation and birth weight on the growth and developmental of very low birth weight small for gestational age infants: a

matched group comparasion. *Archives if Disease Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, v. 82, n. 3, p. F208-F214, 2000.

23-HAJNAL-LATAL, B., et al. Postnatal growth in VLBW infants: significant association with neurodevelopmental outcome. *Jornal de Pediatria*, v. 143, n. 2, p. 143-163, 2003.

24-JENG, S., et al. Prognostic factors for walking attainment in very low birth weight infants. *Eary Human Development*, v. 59, n. 3, p. 159-173, 2000.

25-KOUTRA, K., et al. Socio-demographic determinants of infant neurodevelopment at 18 months of age: Mother–Child Cohort (Rhea Study) in Crete, Greece. *Infant Behavior and Development* (2011). No prelo.

26-LAUCHT, M.; ESSER, G.; SCHMIDT, M. Vulnerability and resilience in the development of children at risk: the role of early mother-child interaction. *Revista de Psiquiatria Clinica*, v. 29, p. 20-27, 2002.

27-MAKRIDES, M., et al. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants fed high-dose docosahexaenoic acid: a randomized controlled trial. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, v. 301, n. 2, p. 175-182, 2009.

- 28-MARLOW, N. Neurocognitive outcome after very preterm birth. *Archives of Disease Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, v. 89, n. 3, p. F224-F228, 2004.
- 29-Mc CORMICK, M., C. The outcomes of very low birth weight infants: are we asking the right questions? *Pediatrics*, n. 99, v. 6, p. 869-876, 1997.
- 30-Mc LEAN, M., et al. An Investigation of the validity and reliability of the Battelle Developmental Inventory with a population of children younger than 30 months with identified handicapping conditions. *Journal of Early Intervention*, v. 11. p. 238-246, 1987.
- 31-MENT, L., R., et al. Grades 3 to 4 hemorrhage and Bayley Scores predict outcome. *Pediatrics*, v. 116, n. 2, p. 1597-1598, 2005.
- 32-PADILLA, N., et al. Twelve-month neurodevelopmental outcome in preterm infants with and without intrauterine growth restriction. *Acta Paediatrica*, v. 99, n. 10, p. 1498-1593, 2010.
- 33-PAPILE, L.; BURSTEIN, R.; KOFFLER, H. Incidence and evaluation of subependymal haemorrhage: a study of children with a birthweight less than 1500g. *Jornal de Pediatria*, v. 92, p. 529-534, 1978.

- 34-PROCIANOY, R.; KOCH, M.; SILVEIRA, R. Neurodevelopmental outcomes of appropriate and small for gestational age very low birth weight infants. *Journal of Child Neurology*, v, 24, n. 7, p. 788-794, 2009.
- 35-RICHARDSON, D., K., et al. Birth weight and illness severity: independent predictors of neonatal mortality. *Pediatrics*, v. 91, n. 5, p. 969-975, 1993.
- 36-RODRIGUES, M., C.; MELLO, R., R.; FONSECA, S., C. Learning difficulties in schoolchildren Born with very low birth weight. *Jornal de Pediatria*, v. 82, n. 1, p. 6-14, 2006.
- 37-SAIGAL, S., et al. Physical growth and current health status of infants who were of extremely low birth weight and controls at adolescence. *Pediatrics*, v. 108, n. 2, p. 407-415, 2009.
- 38-SALT, A.; REDSHAW, M. Neurodevelopmental follow-up after preterm birth: follow up after two years. *Early Human Development*, v. 82, n. 3, p. 185-197, 2006.
- 39-SILVEIRA, R.,C., et al. Periventricular leukomalacia in very low birth weight preterm neonates with high risk for neonatal sepsis. *Jornal de Pediatria*, v. 84, n. 3, p. 211-216, 2008.

- 40-STEPHENS, B.; VOHR, B. Neurodevelopmental outcome of the premature infant. *Pediatrics Clinics of North America*, v. 56, n. 3, p. 631-646, 2009.
- 41-SYMINGTON, A.; PINELLI, J. Developmental care for promoting development and preventing morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Systematic Reviews*, v. 19, n. 2, CD001814, 2006.
- 42-TAMARU, S., et al. Neurodevelopmental outcomes of very low birth weight and extremely low birth weight infants at 18 months of corrected age associated with prenatal risk factors. *Early Human. Development*, v. 87, n. 1, p. 55-59, 2011.
- 43-VERMEULEN, G., M.; BRUINSE, H., W.; de VRIES, L., S. Perinatal risk factors for adverse neurodevelopmental outcome after spontaneous preterm birth. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology*, v. 99, n. 2, p. 207-212, 2001.
- 44-VOHR, B., et al. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993-1994. *Pediatrics*, v. 105, n. 6, p. 1216-1226, 2000.

45-VOHR, B., R., et al. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants <32 weeks' gestation between 1993 and 1998. *Pediatrics*, v. 116, n. 3, p. 635-643, 2005.

46-WICKREMASINGHE, A., C., et al. Evaluation of the ability of neurobiological, neurodevelopmental and socio-economic variables to predict cognitive outcome in premature infants. *Child: Care, Health and Development*, v. 10, p. 1365-2214, 2011.

47-ZUPAN-SIMUNEK, V. Le suivi neuro-sensorial du grand premature. *Archives de pédiatrie*, França, v. 17, n. 6, p. 667-668, 2010.

6. ARTIGO

Padrão de crescimento intrauterino e pós-natal: influência no neurodesenvolvimento de pré-termos de muito baixo peso

Gabriela R. Filipouski, PSc

Rita C. Silveira, MD, PhD

Renato S. Procianoy, MD, PhD

Departamento de Pediatria, Neonatologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul e Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

RESUMO

Objetivo: Avaliar, em uma coorte de bebês prematuros de muito baixo peso de nascimento, a influência da idade gestacional e da nutrição perinatal no desenvolvimento aos 24 meses de idade corrigida.

Método: Foram estudadas 125 crianças pré-termo de muito baixo peso de nascimento nascidas ou internadas em uma unidade de terapia intensiva neonatal nas primeiras 48 horas de vida. Os bebês foram classificados como pequenos

para a idade gestacional no nascimento (PIG) e na alta (PIG/PIG); adequados para a idade gestacional no nascimento (AIG) e pequenos para idade gestacional na alta (AIG/PIG); e adequados para a idade gestacional no nascimento (AIG) e na alta (AIG/AIG). A *Bayley Scales of Infant and Toddler Development III* (BSID-III) foi utilizada para a avaliação do neurodesenvolvimento aos 24 meses de idade corrigida.

Resultados: 15 recém-nascidos nasceram ≤ 27 semanas, 73 entre 28-31 semanas e 37 > 31 semanas, as menores pontuações na BSID-III ocorreram no grupo mais imaturo. Por outro lado, 56 foram classificados como PIG/PIG, 55 como AIG/PIG, e 14 como AIG/AIG, não havendo diferença na BSID-III entre estes grupos, embora o grupo PIG/PIG tenha apresentado idade gestacional significativamente maior.

Conclusão: Os recém-nascidos que foram PIG/PIG tinham idade gestacional maior do que os outros, e tiveram avaliação do neurodesenvolvimento semelhante, sugerindo que a nutrição perinatal desempenha um papel importante no desenvolvimento aos 2 anos de idade corrigida.

Palavras-chave: adequado para a idade gestacional, crescimento, desenvolvimento neuropsicomotor, pequeno para a idade gestacional, prematuridade.

LISTA DE ABBREVIATURAS

AIG	Adequado para idade gestacional
BSDI III	<i>Bayley Scales of Infant and Toddler Development III</i>
DMH	Doença da Membrana hialina
HPIV	Hemorragia Peri/intra ventricular
IC	Idade Corrigida
IG	Idade gestacional
LPV	Leucomalácia Periventricular
PC	Perímetro cefálico
PIG	Pequeno para a idade gestacional
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de recém-nascidos prematuros tem sido objeto de muitas investigações nos últimos anos. Segundo a *American Academy of Pediatrics*¹, a prematuridade traz dificuldades específicas para o desenvolvimento da criança. Nesses casos, tanto o peso de nascimento quanto a idade gestacional

são fatores prognósticos relevantes para a sobrevivência e a qualidade de vida de um recém-nascido.

Ser um recém-nascido de muito baixo peso é fator de risco para atraso no desenvolvimento, danos cerebrais, epilepsia, retardo mental, déficit motor e sensorial, performance escolar mais lenta e atraso no desenvolvimento da linguagem^{2,3,4,5}.

A idade gestacional, o peso de nascimento e as complicações clínicas estão frequentemente associadas. Quanto mais curta a duração da gestação e menor o peso de nascimento, maior a probabilidade de intercorrências no período neonatal. Outros fatores, como a educação materna e paterna, as condições socioeconômicas da família e a estimulação do lactente, relativos ao contexto ambiental, também podem determinar um desenvolvimento favorável ou não⁶.

Estudos que relacionam o peso de nascimento e o desenvolvimento de recém-nascidos prematuros pequenos e adequados para a idade gestacional têm resultados conflitantes⁷⁻¹³. Adicionalmente, sabe-se que bebês que nascem adequados para a idade gestacional podem manter-se adequados para o peso de nascimento até a alta hospitalar, ou ter alta pequenos para a idade gestacional.

Uma vez reconhecida a importância a respeito do desfecho a longo prazo dos cuidados destes bebês na UTI Neonatal, bem como do adequado crescimento, favorável ao bom desempenho no neurodesenvolvimento¹⁴, o objetivo do presente trabalho é avaliar a influência da idade gestacional e do estado nutricional perinatal no desenvolvimento aos dois anos de idade corrigida em de recém-nascidos de muito baixo peso.

PACIENTES E MÉTODOS

Foi realizado estudo de coorte prospectivo, controlado, aprovado pelo comitê de ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre entre janeiro de 2006 e outubro de 2008, sob o registro de número 10-0300. Para a realização da pesquisa, os pais ou responsáveis pelos participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Informado. A população foi constituída por todos os recém-nascidos prematuros de muito baixo peso (<1500gr) admitidos na UTI Neonatal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre até 48 horas de vida e acompanhados no Ambulatório de Seguimento de Prematuros de Muito Baixo Peso do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Foram excluídos os recém-nascidos que apresentaram cegueira ou surdez, que impossibilitam a aplicação adequada da Escala Bayley os portadores de malformações congênitas maiores, os com infecção congênita do grupo STORCH e HIV e os que realizaram menos de três consultas durante o período de seguimento.

Todos os recém-nascidos que compõem a amostra foram acompanhados mensalmente até os 6 meses de idade corrigida, bimestralmente dos 7 aos 12 meses de idade corrigida e trimestralmente dos 13 aos 24 meses de idade corrigida.

Os prematuros foram divididos em 3 grupos. Um grupo foi composto pelos que nasceram e tiveram alta pequenos para a idade gestacional; outro, pelos que nasceram adequados para a idade gestacional e tiveram alta pequenos para a idade gestacional e o terceiro, por prematuros que nasceram e tiveram alta

adequados para a idade gestacional. Para a classificação, foram consideradas 40 semanas de idade pós-menstrual para aqueles que não tiveram alta antes de 40 semanas. Foram classificados como pequenos para a idade gestacional os recém-nascidos cujo peso, em relação à idade pós-menstrual, ficou abaixo do percentil 10 e como adequados, os que apresentaram peso entre o percentil 10 e 90 da curva de crescimento de Alexander et al¹⁵.

Foram analisados dados neonatais e características sócio-demográficas da população. Os seguintes dados foram coletados e comparados entre os três grupos: idade gestacional, peso ao nascer, na alta ou com 40 semanas de idade pós-menstrual (o que ocorresse primeiro) e aos 24 meses de idade corrigida, adequação para a idade gestacional no nascimento e na alta ou com 40 semanas de idade pós-menstrual (o que ocorresse primeiro), sepse precoce e tardia, doença da membrana hialina, hemorragia peri-intraventricular, leucomalácia periventricular, a idade e a educação materna. A idade gestacional foi avaliada por dados maternos e confirmada por ultrassonografia obstétrica precoce e exame clínico neonatal. Sepse precoce (<72 horas) ou tardia (≥72 horas) foi diagnosticada pela presença de sinais clínicos e hemocultura positiva. Doença da membrana hialina foi diagnosticada por quadro clínico e exame radiológico de tórax compatíveis e por necessidade de O₂ maior de 40%. O diagnóstico de hemorragia peri-intraventricular foi obtido por ultrassonografia craniana, realizado em todos sujeitos nos primeiros sete dias de vida. Apenas os casos com graus 3 e 4 da classificação Papile et al foram considerados para a análise estatística, em decorrência de sua associação com distúrbios do desenvolvimento

neurológico^{16,17}. Leucomalácia periventricular cística e não cística foram definidas pela presença das duas formas: lesões císticas periventriculares e hiperecogeneidade periventricular, persistente por mais de 14 dias sem formação de cistos, respectivamente¹⁸. A educação materna foi avaliada pelo número de anos de escolaridade materna, dado obtido a partir de questionários respondidos pelas mães durante as consultas do seguimento.

Para avaliar o neurodesenvolvimento aos 24 meses de idade corrigida, utilizou-se a *Bayley Scales of Infant and Toddler Developmental*, em sua terceira edição. A escala foi aplicada por psicóloga cega aos grupos aos quais cada criança pertencia. As aplicações realizaram-se no ambulatório de seguimento, no mesmo dia da consulta de rotina das crianças. Os escores das escalas cognitiva, de desenvolvimento motor e de linguagem foram considerados: normal, quando foi aferido resultado acima de 89; abaixo da média, entre 80 e 89; limítrofe, entre 70 e 79 e extremamente baixo, quando o resultado foi menor ou igual a 69¹⁹.

Análise estatística

As variáveis quantitativas foram descritas através de média e desvio padrão (distribuição simétrica) ou mediana e amplitude interquartílica (distribuição assimétrica) e as qualitativas foram descritas através de freqüências absolutas e relativas.

Para avaliar a associação entre as variáveis categóricas, foi aplicado o teste qui-quadrado, de Pearson. Em caso de significância estatística, utilizou-se o teste dos resíduos ajustados. Para as variáveis quantitativas, o teste da correlação linear de Pearson foi empregado.

Na comparação das variáveis quantitativas entre as classificações de idade gestacional, recorreu-se à Análise de Variância (ANOVA) *one-way* com *post-hoc* de Tukey. Em caso de assimetria, usou-se o teste de Kruskal-Wallis, complementado pelo teste de Mann-Whitney.

O tamanho da amostra foi calculado a partir dos resultados de pesquisa que avaliou desenvolvimento motor e mental em pré-termos adequados e pequenos para idade gestacional, com 96 pacientes. Considerando-se um nível de significância de 5% e um poder de 80%, foi necessária uma amostra de 104 pacientes para avaliar uma diferença de desenvolvimento de 3 pontos entre os grupos¹¹.

O nível de significância adotado foi de 5% ($p \leq 0,05$) e as análises foram realizadas no programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*), versão 18.0.

RESULTADOS

Durante o período do estudo, nasceram 250 crianças com menos de 1500gr. Destas, 80 morreram durante a internação e 170 foram encaminhadas

para o Ambulatório de Seguimento de Prematuros de Muito Baixo Peso do Hospital de Clínicas. Dentre elas, 37 foram excluídas por preencherem os critérios de exclusão e 8 morreram durante o período do estudo.

Das 125 crianças avaliadas, 56 nasceram e tiveram alta PIG, 55 nasceram AIG e tiveram alta PIG e 14 nasceram e tiveram alta AIG. Em relação à idade gestacional, 15 nasceram com até 27 semanas, 73 nasceram entre 28 e 31 semanas e 37 nasceram com mais de 31 semanas de idade gestacional.

As características sócio-demográficas e clínicas da população estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1 - Caracterização sócio-demográfica e clínica da amostra

Variáveis	Amostra total (n=125)
IG	30,2±2,3*
Peso de nascimento	1179,9±224,9*
PC nascimento	26,9±1,8*
Apgar 5'	8(7-9)**
PIG nasc	57(45,6)***
Sepse precoce	6(4,8)***
Sepse tardia	30(24)***
DMH	33(26,4)***
HPIV - Grau III e IV	14(11,2)***
LPV	33(26,4)***
IG alta ou 40 semanas	37,7±2,4*
Peso alta ou 40 semanas	2204±406,6*
PIG alta	110(88)***
Peso 24m IC	11742,2±2006,6*
Comprimento 24m IC	85,4±4,7*
PC 24m IC	47,9±2*
Idade mãe	27±7,2*
Escolaridade mãe(anos)	8,2±2,8*

Valores expressos em: * Média (\pm DP); ** Mediana (p25 – p75) e *** percentual.

A avaliação do desenvolvimento destas crianças e a divisão dos grupos conforme as características de adequação para a idade gestacional no nascimento

e na alta não revelaram diferenças estatisticamente significativas, como mostra a Tabela 2.

Tabela 2 – *Bayley Scales of Infant and Toddler Development*, terceira edição, considerando a população da amostra dividida em adequação para a idade gestacional no nascimento e na alta

	n	Cognitivo	Linguagem	Motor
PIGn – PIGa	56	87,6±15,9	91,6±11,9	93,6±12,8
AIGn – AIGa	14	83,1±10,8	94,1±9,9	93,3±20
AIGn – PIGa	55	84,9±13,2	94,7±14,9	92,3±18,6
		p*=0,464	p*=0,591	p*=0,922

*=Análise de variância (ANOVA) *one-way*

As características sócio-demográficas e clínicas da população, conforme adequação para idade gestacional, estão apresentadas na Tabela 3. O grupo PIGn-PIGa apresentou maior idade gestacional que os outros dois grupos, peso de nascimento e perímetro cefálico ao nascer menores e menos HPIV graus III e IV (Tabela 3).

Tabela 3 - Caracterização sócio-demográfica e clínica da amostra conforme adequação para idade gestacional no nascimento e na alta

Variáveis	PIGn-PIGa	AIGn-AIGa	AIGn-PIGa	Valor P
IG	31,8±1,6a	28,6±0,8b	28,9±2c	<0,001**
Peso de nascimento	1209,4±219,1	1270,7±189,5	1121±228,6	0,029**
PC nascimento	27,3±1,5a	27±1,9b	26,3±1,9c	0,030**
Apgar 5' - md (P25-P75)	9(8-9)	8(6-9)	8(7-9)	0,181***
Sepse precoce	4(7,1)	1(7,1)	1(1,8)	0,311*
Sepse tardia	9(16,1)	6(42,9)	16(29,1)	0,094*
DMH	16(29,1)	6(42,9)	12(21,8)	0,270*
HPIV - Grau III e IV	2(3,6)	5(35,7)≠	7(12,7)	0,004*
LPV	14(25)	7(50)	12(21,8)	0,111*
IG alta ou 40 semanas	38,3±2,2	37±3,1	37,1±2,1	0,011**
Peso alta ou 40 semanas	2098,5±172a	2742,8±892,2b	2155,3±226,5c	<0,001**
Peso 24m IC	11428,1±1693,6	12897,1±1730,3	11732,1±2278	0,053**
Comprimento 24m IC	85,3±4,5	87,9±3,9	85,2±4,9	0,150**

PC 24m IC	47,7±1,8	49,1±2,7	47,9±1,7	0,053**
Idade mãe	27±7,2	26,5±7	26,8±7	0,962**
Escolaridade mãe (anos)	8,4±2,8	7,4±2,3	8,4±2,9	0,414**

*= Teste qui-quadrado de Pearson

**= Análise de variância (ANOVA) *one-way*

***= Teste de Kruskal-Wallis

≠ = Associação estatisticamente significativa pelo teste dos resíduos ajustados (p<0,05)

a, b, c= letras iguais não diferem pelo teste de Tukey ou Mann-Whitney a 5% de significância.

Ao dividirmos o grupo estudado por idade gestacional, formaram-se três subgrupos (≤27 semanas, 28-31 semanas e >31 semanas), entre os quais foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nas escalas cognitiva (p=0,020) e motora (p=0,016). O grupo com idade gestacional ≤27 semanas apresentou os menores escores (Tabela 4).

Tabela 4 – *Bayley Scales of Infant and Toddler Development*, terceira edição, considerando a população da amostra dividida por idade gestacional

	n	Cognitivo	Linguagem	Motor
≤27	15	76,8±8,8	90,8±9	81,9±13,6
28 – 31	73	86,5±12,9	92,8±14,9	94,9±17,4
>31	37	88,7±17,1	94±9,6	95±13
		p*=0,020	p*=0,838	p*=0,016

*=Análise de variância (ANOVA) *one-way*

As características sócio-demográficas e clínicas da população, conforme idade gestacional, estão apresentadas na Tabela 5. O grupo com idade gestacional ≤ 27 semanas apresentou menor peso de nascimento (p<0,001) e perímetro cefálico ao nascimento (p<0,001), comparativamente aos demais grupos, e também mais DMH (p=0,009) (Tabela 5).

Tabela 5 - Caracterização sócio-demográfica e clínica da amostra conforme idade gestacional

Variáveis	≤ 27 sem	28 – 31 sem	>31 sem	Valor P
Peso de nascimento	836,7±113,7a	1173,4±194b	1331,9±144,8c	<0,001**
PC nascimento	23,8±1,4	26,9±1,4	28,1±1,3	<0,001**
Apgar 5' - md (P25-P75)	8(7-9)	8(7-9)	9(8-9)	0,124***
Sepse precoce	1(6,7)	3(4,1)	2(5,6)	0,890*
Sepse tardia	5(33,3)	20(27,4)	5(13,9)	0,204*
DMH	6(40)	24(32,9)	3(8,1)	0,009*
HPIV - Grau III e IV	3(20)	10(13,7)≠	1(2,8)	0,078*
LPV	5(33,3)	20(27,4)	8(22,2)	0,696*
IG alta ou 40 semanas	38,2±3,1	37,3±2,3	38,2±2	0,119**
Peso alta ou 40 semanas	2289,3±363,3	2238±487,7	2102,5±162,5	0,177**
Peso 24m IC	10968,2±1904,9	11849,4±2113,3	11828,3±1790,2	0,310**
Comprimento 24m IC	84,4±5,3	85,7±4,8	85,3±4,4	0,634**
PC 24m IC	46,9±2,2	48,1±1,9	47,7±1,9	0,065**
Idade mãe	25,1±6,3	27,2±7,3	27,4±7,2	0,532**
Escolaridade mãe (anos)	8,1±3,3	8,1±2,7	8,5±2,8	0,825**

*= Teste qui-quadrado de Pearson

**= Análise de variância (ANOVA) *one-way*

***= Teste de Kruskal-Wallis

≠ = Associação estatisticamente significativa pelo teste dos resíduos ajustados (p<0,05)

a, b, c= letras iguais não diferem pelo teste de Tukey ou Mann-Whitney a 5% de significância.

DISCUSSÃO

Os dados deste estudo mostram que os prematuros de muito baixo peso que nasceram e tiveram alta pequenos para a idade gestacional, os que nasceram adequados e tiveram alta pequenos para a idade gestacional e os que nasceram e tiveram alta adequados para a idade gestacional apresentaram neurodesenvolvimento semelhante aos 24 meses de idade corrigida, ao serem avaliados pela escala *Bayley Scales of Infant and Toddler Development*, terceira

edição. O estudo também indica que, quanto maior a idade gestacional, melhor é o desenvolvimento do recém-nascido. Embora os recém-nascidos que nasceram PIG e tiveram alta PIG apresentassem maior idade gestacional que os outros dois grupos, seu neurodesenvolvimento foi semelhante, sugerindo que a nutrição perinatal é um fator importante para o desenvolvimento aos dois anos de idade corrigida.

Existem controvérsias a respeito da influência do crescimento intrauterino sobre o neurodesenvolvimento de recém-nascidos pré-termos. Padilla et al estudaram 37 prematuros com crescimento intrauterino restrito e 36 prematuros adequados para a idade gestacional e não encontraram nenhuma diferença quanto ao desenvolvimento entre os dois grupos aos 12 meses de idade corrigida¹². Gortner et al avaliaram 74 crianças com peso de nascimento abaixo do percentil 10 e 74 crianças adequadas para a idade gestacional aos 22 meses de idade corrigida e não encontraram diferença significativa no desenvolvimento dos dois grupos⁷. Constantinou et al avaliaram 60 prematuros de extremo baixo peso ao nascer (<1000gr) e 60 prematuros de muito baixo peso ao nascer (entre 1000gr e 1500gr) com 36 semanas de idade gestacional, aos 12, 18 e 30 meses de idade corrigida, não tendo sido encontradas diferenças significativas entre os grupos⁹. Anderson et al estudaram 298 crianças com extremo baixo peso ao nascer (<1000gr), pequenas para a idade gestacional (abaixo do percentil 3) e compararam com 262 recém-nascidos com peso de nascimento superior a 2499g. Os grupos foram avaliados com 8 anos de idade. As crianças com extremo baixo peso ao nascer apresentaram maior ocorrência de deficiências cognitivas,

comportamentais e educacionais²⁰. Tanaru et al estudaram a relação dos fatores de risco pré-natal e o neurodesenvolvimento de prematuros de muito baixo peso (<1500gr), pequenos ou adequados para a idade gestacional, aos 18 meses de idade corrigida e chegaram à conclusão de que uma idade gestacional mais avançada e um maior peso ao nascer são protetores do neurodesenvolvimento em prematuros de muito baixo peso ao nascer¹³. Diferentes definições sobre a adequação para a idade gestacional, o grande número de escalas utilizadas para avaliar o neurodesenvolvimento e os intervalos entre as avaliações são explicações sobre as discrepâncias existentes^{20,21}.

Os resultados obtidos no presente estudo foram semelhantes aos descritos por Tanaru et al ao avaliar o neurodesenvolvimento de prematuros aos 12 meses de idade corrigida¹³. A partir dos resultados encontrados, é possível sugerir que não só o peso e a idade gestacional são protetores do neurodesenvolvimento, mas também a nutrição perinatal de recém nascidos prematuros de muito baixo peso é um fator importante para o neurodesenvolvimento aos 24 meses de idade corrigida. Vermeulen et al investigaram os fatores perinatais que contribuem para o desenvolvimento neurológico aos 18 meses de idade corrigida em 185 recém-nascidos com idade gestacional entre 24 e 34 semanas e determinaram que efeitos adversos do desenvolvimento neurológico estão associados com a baixa idade gestacional e o baixo peso ao nascer²². Procianoy et al acompanharam uma coorte de prematuros de muito baixo peso PIG e AIG, aos 8, 12, 18 e 24 meses de idade corrigida e não encontraram diferença significativa no neurodesenvolvimento destas crianças¹¹. Bardin et al relataram que as crianças PIG, com idade

gestacional inferior a 28 semanas, avaliadas aos 5 anos de idade, apresentaram maior prejuízo no desenvolvimento neuropsicomotor do que crianças AIG²³. O presente estudo acompanhou o ganho de peso de nascidos de muito baixo peso durante o período de internação, classificando-os como PIG e AIG tanto no nascimento quanto no momento da alta hospitalar, e os dados que obteve indiciam que o estado nutricional perinatal influencia no neurodesenvolvimento destes recém-nascidos.

A presença de hemorragia periventricular grave (graus 3 e 4) está associada com distúrbio do neurodesenvolvimento em prematuros extremos²². Em nossos dados, a ocorrência de graus 3 e 4 de hemorragia periventricular aconteceu com mais frequência no grupo que nasceu e teve alta AIG. Este grupo, entretanto, não mostrou menores escores na avaliação do neurodesenvolvimento, sugerindo, também, que o estado nutricional perinatal é um importante fator para um adequado desenvolvimento. Recentemente, um estudo realizado por Belfort et al mostrou que, em recém-nascidos com idade gestacional até 33 semanas, o crescimento do nascimento até a 40^o semana de idade pós-menstrual é fundamental para um bom neurodesenvolvimento aos 18 meses de idade corrigida²⁴.

Outro fator importante para o neurodesenvolvimento das crianças está relacionado com as condições maternas. Burguet afirma que o ambiente familiar (renda, escolaridade, maturidade materna) tem impacto significativo no desfecho do neurodesenvolvimento das crianças²⁵. Nos dados desse estudo, entretanto, a

escolaridade e a idade materna foram semelhantes entre os grupos, não interferindo nos resultados.

Ao avaliarmos as complicações neonatais, não encontramos diferença significativa entre os grupos, mas, ao considerar o peso e o perímetro cefálico dessas crianças, houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Gutbrod et al compararam 115 crianças PIG com dois grupos de 115 crianças AIG, cada um pareado de acordo com peso e idade gestacional. Todos foram avaliados quanto a peso, comprimento e perímetro cefálico no nascimento, aos 5 e 20 meses de idade corrigida e aos 56 meses, o que também ocorreu quanto ao desenvolvimento aos 5 e 20 meses de idade corrigida e com 56 meses. Seus estudos concluíram que um curto período gestacional pode estar envolvido com dificuldades neurodesenvolvimentais, mas as complicações neonatais podem ter um maior efeito negativo sobre o desenvolvimento cognitivo a longo prazo de recém nascidos prematuros de muito baixo peso, não importando se estes são PIG ou AIG²⁶.

No presente estudo, a opção por avaliar o desenvolvimento neuropsicomotor de recém-nascidos prematuros de muito baixo peso aos 24 meses de idade corrigida, deveu-se à extrema vulnerabilidade desta população, tendo em vista a possibilidade de intervir precocemente a fim de favorecer o neurodesenvolvimento desta população. O curto período de seguimento, no entanto, não possibilita acompanhar o desempenho escolar da população do estudo, nem investigar se há relação entre o comportamento escolar e distúrbios

psiquiátricos, como déficit de atenção, hiperatividade e transtorno bipolar, o que pesquisas mais abrangentes no âmbito longitudinal já realizaram^{27,28}.

A partir dos dados analisados na população da amostra, é possível concluir que a imaturidade é relevante para um pior prognóstico de neurodesenvolvimento. Desta forma, considerando-se que o grupo PIGn-PIGa é mais maduro e portanto deveria ter melhor neurodesenvolvimento, sugere-se que o ganho de peso durante a internação neonatal também tem importante influência no neurodesenvolvimento aos 24 meses de idade corrigida. Aponta-se, ainda, um cuidado especial com o estado nutricional durante o período de internação de recém-nascidos de muito baixo peso para melhorar o prognóstico quanto ao neurodesenvolvimento destes recém-nascidos. Estudos futuros poderão avaliar o resultado de intervenções nutricionais sobre o prognóstico do neurodesenvolvimento.

REFERÊNCIAS

1. Follow-up Care of High-Risk Infants. *Pediatrics* 2004; 114: 1377-97.
2. Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, Mele L, Verter J, Steichen JJ, et al. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993-1994. *Pediatrics* 2000; 105: 1216-26.
3. Stephens BE, Vohr BR. Neurodevelopmental outcome of the premature infant. *Pediatr Clin North Am* 2009; 56: 631-646, Table of Contents.

4. Van Beek Y, Samson JF. Communication in preterm infants: Why is it different? *Early Development and Parenting* 1994; 3: 37-50.
5. Salt A, Redshaw M. Neurodevelopmental follow-up after preterm birth: follow up after two years. *Early Hum Dev* 2006; 82: 185-97.
6. Laucht M, G GE, Schmidt M. Vulnerability and resilience in the development of children at risk: the role of early mother-child interaction. *Rev Psiq Clin* 2002; 29: 20-7.
7. Gortner L, van Husen M, Thyen U, Gembruch U, Friedrich HJ, Landmann E. Outcome in preterm small for gestational age infants compared to appropriate for gestational age preterms at the age of 2 years: a prospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 110 Suppl 1: S93-7.
8. Latal-Hajnal B, von Siebenthal K, Kovari H, Bucher HU, Largo RH. Postnatal growth in VLBW infants: significant association with neurodevelopmental outcome. *J Pediatr* 2003; 143: 163-70.
9. Constantinou JC, Adamson-Macedo EN, Mirmiran M, Ariagno RL, Fleisher BE. Neurobehavioral assessment predicts differential outcome between VLBW and ELBW preterm infants. *J Perinatol* 2005; 25: 788-93.
10. Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA, Poole WK. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2006; 117: 1253-61.

11. Procianoy RS, Koch MS, Silveira RC. Neurodevelopmental outcome of appropriate and small for gestational age very low birth weight infants. *J Child Neurol* 2009; 24: 788-94.
12. Padilla N, Perapoch J, Carrascosa A, Acosta-Rojas R, Botet F, Gratacos E. Twelve-month neurodevelopmental outcome in preterm infants with and without intrauterine growth restriction. *Acta Paediatr* 2010; 99: 1498-1503.
13. Tamaru S, Kikuchi A, Takagi K, Wakamatsu M, Ono K, Horikoshi T, et al. Neurodevelopmental outcomes of very low birth weight and extremely low birth weight infants at 18 months of corrected age associated with prenatal risk factors. *Early Hum Dev* 2011; 87: 55-9.
14. Franz AR, Pohlandt F, Bode H, Mihatsch WA, Sander S, Kron M, et al. Intrauterine, early neonatal, and postdischarge growth and neurodevelopmental outcome at 5.4 years in extremely preterm infants after intensive neonatal nutritional support. *Pediatrics* 2009; 123: e101-9.
15. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 163-8.
16. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978; 92: 529-34.

17. Ment LR, Allan WC, Makuch RW, Vohr B. Grade 3 to 4 intraventricular hemorrhage and Bayley scores predict outcome. *Pediatrics* 2005; 116: 1597-8; author reply 1598.
18. Silveira RC, Procianoy RS, Dill JC, da Costa CS. Periventricular leukomalacia in very low birth weight preterm neonates with high risk for neonatal sepsis. *J Pediatr (Rio J)* 2008; 84: 211-6.
19. Bayley N. Manual for the Bayley scales of infant and toddler development. 3rd ed. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 2006.
20. Anderson P, Doyle LW. Neurobehavioral outcomes of school-age children born extremely low birth weight or very preterm in the 1990s. *Jama* 2003; 289: 3264-72.
21. Vohr BR, Wright LL, Poole WK, McDonald SA. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants <32 weeks' gestation between 1993 and 1998. *Pediatrics* 2005; 116: 635-43.
22. Vermeulen GM, Bruinse HW, de Vries LS. Perinatal risk factors for adverse neurodevelopmental outcome after spontaneous preterm birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 99: 207-12.
23. Bardin C, Piuze G, Papageorgiou A. Outcome at 5 years of age of SGA and AGA infants born less than 28 weeks of gestation. *Semin Perinatol* 2004; 28: 288-94.

24. Belfort MB, Rifas-Shiman SL, Sullivan T, Collins CT, McPhee AJ, Ryan P, et al. Infant growth before and after term: effects on neurodevelopment in preterm infants. *Pediatrics* 2011; 128: e899-906.
25. Burguet A, Monnet E, Roth P, Hirn F, Vouaillat C, Lecourt-Ducret M, et al. Neurodevelopmental outcome of premature infants born at less than 33 weeks of gestational age and not cerebral palsy at the age of 5 years. *Arch Pediatr.* 2000 ;7:357-68
26. Gutbrod T, Wolke D, Soehne B, Ohrt B, Riegel K. Effects of gestation and birth weight on the growth and development of very low birthweight small for gestational age infants: a matched group comparison. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 82: F208-214.
27. Rodrigues MC, Mello RR, Fonseca SC. Learning difficulties in schoolchildren born with very low birth weight. *J Pediatr (Rio J)* 2006; 82: 6-14.
28. Marlow N. Neurocognitive outcome after very preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89: F224-8.

PAPER**Influence of perinatal nutrition and gestational age on neurodevelopment of very low birth weight preterm infants**

Gabriela R. Filipouski, PSc

Rita C. Silveira, MD, PhD

Renato S. Procianoy, MD, PhD

Department of Pediatrics, Newborn Section, Universidade Federal do Rio Grande do Sul and Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil

Running title: Neurodevelopment of very low birth weight preterm infants

ABSTRACT

Aim: To assess the influence of gestational age and perinatal nutrition on development at 24 months corrected age in a cohort of very low birth weight preterm infants.

Method: 125 very low birth weight preterm infants admitted to a neonatal intensive care unit within the first 48 hours of life were studied. The infants were classified as born small for gestational age (SGA) and still SGA at discharge (SGA/SGA); born adequate for gestational age (AGA) and SGA at discharge (AGA/SGA); and born AGA and still AGA age at discharge (AGA/AGA). The Bayley Scales of Infant and Toddler Development III (BSID-III) were used for assessment of neurodevelopment at 24 months corrected age.

Results: 15 neonates were born at ≤ 27 weeks, 73 at 28–31 weeks, and 37 at >31 weeks with lowest BSID-III scores in the more immature group. 56 were classified as SGA/SGA, 55 as AGA/SGA, and 14 as AGA/AGA with no difference in BSID-III among the groups even though SGA/SGA group had significantly higher gestational age.

Conclusion: Neonates who were SGA/SGA had higher gestational age than the others, and they had similar neurodevelopment assessment suggesting that perinatal nutrition plays an important role in development at 2 years corrected age.

Keywords: adequate for gestational age, growth, neurodevelopment, preterm, small for gestational age

KEY NOTES

We studied the influence of gestational age and perinatal nutritional status on development at 24 months corrected age in 125 very low birth weight preterm infants. Neurodevelopment was significantly lower in infants with gestational age ≤ 27 weeks, and those that were born SGA and discharged as SGA had higher gestational age but similar neurodevelopment. We suggest that perinatal nutrition plays an important role in development at 2 years corrected age.

LIST OF ABBREVIATIONS

AGA	Adequate for gestational age
RDS	Respiratory distress syndrome
NICU	Neonatal intensive care unit
PIVH	Periventricular/intraventricular hemorrhage
PVL	Periventricular leukomalacia
SGA	Small for gestational age

INTRODUCTION

The development of preterm infants has been the object of extensive research in recent years. According to the *American Academy of Pediatrics* (1),

preterm birth is associated with specific developmental challenges. Both birth weight and gestational age are relevant predictors of survival and quality of life in neonates.

Very low birth weight is a risk factor for developmental delay, brain damage, epilepsy, mental retardation, motor and sensory deficits, poor academic performance, and delayed language development (2-5). Gestational age, birth weight, and clinical complications are often associated. The shorter the duration of pregnancy and the lower the birth weight, the higher the likelihood of complications in the neonatal period. Other factors, such as maternal and paternal education, socioeconomic status, and environmental stimuli may also be determinants of favorable—or unfavorable—development (6). Studies attempting to associate birth weight and later development in preterm infants have reached conflicting results (7-13). Furthermore, it is well known that infants born adequate for gestational age (AGA) may maintain an adequate weight until discharge or may be discharged small for gestational age (SGA).

In light of the importance of evaluating the long-term outcomes of preterm infants cared for in neonatal intensive care unit (NICU) settings and of the role of adequate growth as a favorable determinant of good neurodevelopmental performance (14), the present study sought to assess the influence of gestational age and perinatal nutritional status on development at 2 years (corrected age) in a sample of very low birth weight preterm infants.

SUBJECTS AND METHODS

This prospective, controlled cohort study was approved by the Hospital de Clínicas de Porto Alegre research ethics committee (protocol no. 10-0300). Written informed consent was obtained from the parents or legal guardians of all participants. The study sample comprised all very low birth weight (<1500 g) preterm infants admitted to the Hospital de Clínicas de Porto Alegre NICU within the first 48 hours of life and later followed at the hospital's Very Low Birth Weight Preterm Infant Follow-Up Clinic.

Neonates with blindness or hearing loss (which would preclude proper use of the Bayley scale), those with major congenital malformations, those with congenital infections of the STORCH complex or congenital HIV, and those with fewer than three completed follow-up visits were excluded from the sample.

All neonates included in the sample were assessed once monthly until a corrected age of 6 months, every two months between the ages of 7 to 12 months (corrected), and every three months thereafter until age 24 months.

Preterm infants were divided into three groups according to adequacy for age at birth and at discharge: one comprising all infants who were born SGA and were still SGA at discharge; one comprising all those born AGA but SGA at discharge; and one comprising all those who were born AGA and were still AGA at discharge. For classification purposes, the 40th week of postmenstrual age was used for infants who had not been discharged by the 40th week of life. Infants were classified as SGA if their birth weight was below the 10th percentile for

postmenstrual age and AGA if birth weight was between the 10th and 90th percentiles of the fetal growth curve developed by Alexander et al (15).

The following neonatal and sociodemographic data were collected for between-group comparisons: gestational age; birth weight; weight at discharge or at the 40th week of postmenstrual age (whichever came first) and at 24 months (corrected age); adequacy of weight for gestational age and for age at or 40th week of postmenstrual age (whichever came first); presence of early or delayed sepsis, respiratory distress syndrome (RDS), periventricular/intraventricular hemorrhage (PIVH), and periventricular leukomalacia (PVL); maternal age; and maternal educational achievement. Gestational age was determined on the basis of maternal data and confirmed by early ultrasonography and by the neonate's initial physical examination. Early or late sepsis (occurring at <72 or \geq 72 hours respectively) was diagnosed clinically and confirmed by positive blood cultures. RDS was diagnosed in infants with clinical examination and chest X-ray findings consistent with the condition who required more than 40% O₂. PIVH was diagnosed by cranial ultrasonography, which was performed in all participants during the first week of life. Only patients with grade III or IV PIVH (16) were taken into account for statistical analysis, due to the association between these severity grades and impaired neurologic development (16,17). Cystic or non-cystic PVL were defined by the presence of cystic periventricular lesions or periventricular hyperechogenicity without cyst formation of over 14 days' duration respectively (18). Maternal educational achievement was measured in years of formal

schooling, as reported in questionnaires administered to mothers during follow-up visits.

The Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition, were used for assessment of neurodevelopment at 24 months corrected age. The scales were administered at the hospital clinic, on the same day of each follow-up visit, by a psychologist who was blinded to group allocation. Cognitive, motor, and language development were considered normal if >89 ; below average if $80-89$; borderline if $70-79$; and extremely low if ≤ 69 (19).

Statistical analysis

Quantitative variables were expressed as means and standard deviations, when symmetrically distributed, or as medians and interquartile ranges otherwise. Qualitative variables were expressed as absolute and relative frequencies. Pearson's chi-square test was employed to determine the association between categorical variables, with adjusted residuals in case of statistical significance. Pearson's correlation coefficient was used for quantitative variables. One-way analysis of variance (ANOVA) with Tukey's post-hoc test was used for comparison of quantitative variables regarding gestational age classifications. The Kruskal-Wallis test and Mann-Whitney U were used for analysis of asymmetrically distributed variables.

Sample size was calculated on the basis of the results of a study that assessed motor and mental development in a sample of 96 AGA and SGA preterm infants (11). For a 5% level of significance and a statistical power of 80%, a sample size of 104 patients was required to detect a 3-point between-group difference in development scores. The significance level was set at 5% ($p \leq 0.05$). All analyses were performed in the SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) 18.0 software environment.

RESULTS

A total of 250 infants weighing <1500 g were born during the study period. Of these, 80 did not survive to discharge. The remaining 170 infants were referred to the Very Low Birth Weight Preterm Infant Follow-Up Clinic; 37 were removed from statistical analysis for meeting the exclusion criteria and 8 died during the study period. A sociodemographic and clinical profile of the population is shown in Table 1.

Table 1 – Sociodemographic and clinical profile of the sample

Variable	Overall sample (n=125)
Gestational age	30.2±2.3
Birth weight	1179.9±224.9
Head circumference at birth	26.9±1.8
Apgar, 5-minute*	8(7-9)
Small for gestational age at birth	57(45.6)
Early sepsis	6(4.8)
Delayed sepsis	30(24)
Respiratory distress syndrome	33(26.4)
Periventricular hemorrhage (grade III or IV)	14(11.2)
Periventricular leukomalacia	33(26.4)

Gestational age at discharge**	37.7±2.4
Weight at discharge**	2204±406.6
SGA at discharge	110(88)
Weight at 24 months***	11742.2±2006.6
Length at 24 months***	85.4±4.7
Head circumference at 24 months***	47.9±2
Maternal age	27±7.2
Maternal education (years)	8.2±2.8

*Median (interquartile range) **Or 40th postmenstrual week. ***Corrected age.

Of the 125 participants assessed, 56 were SGA at birth and discharge, 55 were born AGA but were SGA at discharge, and 14 were AGA at birth and discharge. There were no significant between-group differences in developmental assessment findings, as shown in Table 2.

Table 2 – Bayley Scales of Infant and Toddler Development (Third Edition) scores according to adequacy for gestational age at birth and at discharge

	N	Cognitive	Language	Motor
SGA_b/SGA_d	56	87.6±15.9	91.6±11.9	93.6±12.8
AGA_b/AGA_d	14	83.1±10.8	94.1±9.9	93.3±20
AGA_b/SGA_d	55	84.9±13.2	94.7±14.9	92.3±18.6
		p*=0.464	p*=0.591	p*=0.922

*One-way ANOVA.

SGA_b, small for gestational age at birth. SGA_d, small for gestational age at discharge.

AGA_b, adequate for gestational age at birth. AGA_d, adequate for gestational age at discharge.

The sociodemographic and clinical profile of the sample, according to adequacy for gestational age at birth and at discharge, is shown in Table 3. Gestational age was higher, birth weight and head circumference at birth were lower, and grade III/IV PIVH was less frequent in the SGA_b/SGA_d group (Table 3).

Table 3 – Sociodemographic and clinical profile of the sample, stratified by adequacy for gestational age at birth and at discharge

Variable	SGA _b /SGA _d	AGA _b /AGA _d	AGA _b /SGA _d	p-value
Gestational age	31.8±1.6a	28.6±0.8b	28.9±2c	<0.001**
Birth weight	1209.4±219.1	1270.7±189.5	1121±228.6	0.029**
Head circumference at birth	27.3±1.5a	27±1.9b	26.3±1.9c	0.030**
Apgar, 5-minute	9(8-9)	8(6-9)	8(7-9)	0.181***
Early sepsis	4(7.1)	1(7.1)	1(1.8)	0.311*
Delayed sepsis	9(16.1)	6(42.9)	16(29.1)	0.094*
RDS	16(29.1)	6(42.9)	12(21.8)	0.270*
PIVH (grade III or IV)	2(3.6)	5(35.7)≠	7(12.7)	0.004*
Periventricular leukomalacia	14(25)	7(50)	12(21.8)	0.111*
Gestational age at discharge	38.3±2.2	37±3.1	37.1±2.1	0.011**
Weight at discharge	2098.5±172a	2742.8±892.2b	2155.3±226.5c	<0.001**
Weight at 24 months	11428.1±1693.6	12897.1±1730.3	11732.1±2278	0.053**
Length at 24 months	85.3±4.5	87.9±3.9	85.2±4.9	0.150**
Head circumference at 24m	47.7±1.8	49.1±2.7	47.9±1.7	0.053**
Maternal age	27±7.2	26.5±7	26.8±7	0.962**
Maternal education (years)	8.4±2.8	7.4±2.3	8.4±2.9	0.414**

*Pearson's chi-square test. **One-way ANOVA. ***Kruskal-Wallis test.

≠Statistically significant association using adjusted residuals (p<0.05) Different letters in superscript indicate statistically significant differences using Tukey's test or the Mann-Whitney U test

Regarding gestational age, 15 were born at 27 weeks or younger, 73 were born at 28–31 weeks, and 37 were born at >31 weeks. Stratification of the sample into three gestational age ranges (≤27 weeks, 28-31 weeks, >31 weeks) revealed significant between-group differences in cognitive and motor Bayley Scale scores (p=0.020 and 0.016 respectively). The lowest scores were found in the lowest gestational age (≤27 weeks) group (Table 4).

Table 4 – Bayley Scales of Infant and Toddler Development (Third Edition) scores according to gestational age range

Weeks	n	Cognitive	Language	Motor
≤27	15	76.8±8.8	90.8±9	81.9±13.6
28 – 31	73	86.5±12.9	92.8±14.9	94.9±17.4
>31	37	88.7±17.1	94±9.6	95±13
		p*=0.020	p*=0.838	p*=0.016

*One-way ANOVA.

A sociodemographic and clinical profile of the sample according to gestational age range is shown in Table 5. Compared to infants in the other groups, those in the lowest gestational age range (≤27 weeks) had lower birth weights ($p<0.001$), smaller head circumference at birth ($p<0.001$), and a higher prevalence of RDS ($p=0.009$) (Table 5).

Table 5 - Sociodemographic and clinical profile of the sample according to gestational age range

Variable	≤ 27 wks	28 – 31 wks	>31 wks	p-value
Birth weight	836.7±113.7a	1173.4±194b	1331.9±144.8c	<0.001**
Head circumference at birth	23.8±1.4	26.9±1.4	28.1±1.3	<0.001**
Apgar, 5-minute	8(7-9)	8(7-9)	9(8-9)	0.124***
Early sepsis	1(6.7)	3(4.1)	2(5.6)	0.890*
Delayed sepsis	5(33.3)	20(27.4)	5(13.9)	0.204*
IRDS	6(40)	24(32.9)	3(8.1)	0.009*
PIVH (grade III or IV)	3(20)	10(13.7)≠	1(2.8)	0.078*
PVL	5(33.3)	20(27.4)	8(22.2)	0.696*
Gestational age at discharge	38.2±3.1	37.3±2.3	38.2±2	0.119**
Weight at discharge	2289.3±363.3	2238±487.7	2102.5±162.5	0.177**
Weight at 24 months	10968.2±1904.9	11849.4±2113.3	11828.3±1790.2	0.310**
Length at 24 months	84.4±5.3	85.7±4.8	85.3±4.4	0.634**
Head circumference at 24m	46.9±2.2	48.1±1.9	47.7±1.9	0.065**
Maternal age	25.1±6.3	27.2±7.3	27.4±7.2	0.532**
Maternal education (years)	8.1±3.3	8.1±2.7	8.5±2.8	0.825**

*Pearson's chi-square test. **One-way ANOVA. ***Kruskal-Wallis test.

≠Statistically significant association using adjusted residuals ($p<0.05$)

Different letters in superscript indicate statistically significant differences using Tukey's test or the Mann-Whitney U test

DISCUSSION

The findings of this study show that very low birth weight preterm infants who were born and discharged small for gestational age, those who were born adequate for gestational age but discharged small for gestational age, and those born and discharged small for gestational age had similar neurodevelopmental outcomes at 24 months corrected age, as measured on the Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition. Findings also show that advancing gestational age correlates with improved postnatal development. Although the neonates who were SGA at birth and discharge were older in terms of gestational age than those in the two remaining groups, they fared similarly in neurodevelopmental assessment, which suggests that perinatal nutrition plays an important role in development at 2 years corrected age.

The influence of intrauterine growth on neurodevelopmental outcomes in preterm infants is controversial. Padilla et al. (12) assessed 37 premature infants with intrauterine growth restriction and 36 premature infants born AGA and found no differences in development at 12 months corrected age. Gortner et al. (7) evaluated 74 children with a birth weight below the 10th percentile and 74 AGA children at 22 months corrected age and, again, found no significant differences in development. Constantinou et al. (9) assessed 60 extremely low birth weight (<1000 g) infants and 60 very low birth weight (1000–1500 g) infants at 36 weeks gestational age and at 12, 18, and 30 months corrected age and also failed to find any significant between-group differences. Anderson et al. (20) compared 298 extremely low birth weight, SGA (<3rd percentile) infants to 262 neonates with a

birth weight of more than 2499 g. Both groups were assessed at 8 years of age. Cognitive, behavioral, and educational disabilities were more common in the extremely low birth weight group. Tamaru et al. (13) investigated the relationship between prenatal risk factors and neurodevelopment in very low birth weight (<1500 g) infants born SGA or AGA at 18 months corrected age and concluded that higher gestational age and birth weight play a protective role in neurodevelopment of very low birth weight infants. Different definitions as to what constitutes adequacy for gestational age, the wide variety of scales used for measurement of neurodevelopment, and different intervals between assessments may explain discrepancies in the current literature (20,21).

The results obtained in the present study were similar to those reported by Tamaru et al. in their assessment of neurodevelopment in premature infants at 12 months corrected age (13). These findings suggest that not only do birth weight and gestational age confer protection against neurodevelopmental delay, but the perinatal nutrition of very low birth weight infants also plays an important role in neurodevelopment at 24 months corrected age. Vermeulen et al. (22) investigated the perinatal factors that contributed to neurologic development at 18 months corrected age in a sample of 185 children born at a gestational age of 24 to 34 weeks, and found that adverse effects on neurologic development are associated with lower gestational ages and low birth weight. Procianoy et al. (11) followed a cohort of SGA and AGA very low birth weight infants at 8, 12, 18, and 24 months corrected age and found no significant differences in neurodevelopment. Bardin et al. (23) reported that SGA children with a gestational age <28 weeks fared worse

on neurologic and psychomotor development outcomes at 5 years of age as compared with AGA infants. In the present study, the weight gain of a cohort of very low birth weight infants was followed throughout their hospital stays and infants were classified as SGA or SGA both at birth and at discharge. Our findings suggest that perinatal nutritional development has an impact on neurodevelopment in neonates with these characteristics.

The presence of severe (grade III or IV) periventricular hemorrhage is associated with neurodevelopmental disorders in extremely preterm infants (22). In our cohort, grade III/IV PIVH was most common in the group of infants who were AGA at birth and at discharge. Nevertheless, this group did not exhibit lower scores on neurodevelopmental assessment, which again suggests that perinatal nutritional development is an important factor for adequate neurodevelopment. A recent study by Belfort et al. found that, in neonates born at ≤ 33 weeks gestation, growth from birth through the 40th postmenstrual week is essential for proper neurodevelopment at 18 months corrected age (24).

Maternal conditions also play an important role in child neurodevelopment. Burgues et al note that the family environment (income, educational attainment, maternal maturity) has a significant impact on neurodevelopmental outcomes in children (25). In our study, however, maternal education and age were similar in all groups and did not interfere with results.

Assessment of neonatal complications showed no significant between-group differences, but subgroup analysis by weight and head circumference did. Gutbrod et al. (26) compared 115 SGA children with two groups of 115 AGA children each,

with subjects matched for weight and gestational age. All were evaluated as to weight, length, and head circumference at birth, 5 and 20 months corrected age, and 56 months and underwent developmental assessment at 5 and 20 months corrected age and 56 months. The authors concluded that a short intrauterine period may be associated with neurodevelopmental difficulties, but neonatal complications may have an even greater negative impact on the long-term cognitive development of very low birth weight premature infants, regardless of adequacy for gestational age.

In the present study, we chose to assess neurologic and psychomotor development of very low birth weight preterm infants at 24 months corrected age due to the extremely vulnerable nature of this population, with a view to early intervention and potential support of neurodevelopment. However, our relatively short follow-up period precluded assessment of academic performance in the study sample, and also made it impossible to assess whether any association exists between behavior in the school environment and psychiatric disorders such as attention deficit-hyperactivity disorder and bipolar disorder, as has been done by larger, longitudinal studies (27,28).

We may conclude from our findings that immaturity plays a relevant role in poor neurodevelopmental prognoses. Therefore, taking into account that infants in the SGA_b/SGA_d group were more mature and should thus have better neurodevelopmental outcomes, we suggest that weight gain during neonatal intervention also plays an important role in neurodevelopment at 24 months corrected age. Furthermore, we believe that particular care should be taken to

ensure proper nutritional status during the NICU stays of very low birth weight infants, so as to improve the neurodevelopmental prognosis of this population. Future studies may be undertaken to assess the impact of nutritional interventions on neurodevelopmental outcomes.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank Ceres Oliveira and Vania Naomi Hirakata for their assistance with statistical analysis, and Dr Claudia Ferri and Dr Luciana A. Heidemann for their help collecting data.

This study was supported in part by a grant from Fundo de Incentivo a Pesquisa of Hospital de Clinicas de Porto Alegre (FIPE).

REFERENCES

1. Follow-up Care of High-Risk Infants. *Pediatrics* 2004; 114: 1377-97.
2. Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, Mele L, Verter J, Steichen JJ, et al. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993-1994. *Pediatrics* 2000; 105: 1216-26.

3. Stephens BE, Vohr BR. Neurodevelopmental outcome of the premature infant. *Pediatr Clin North Am* 2009; 56: 631-646, Table of Contents.
4. Van Beek Y, Samson JF. Communication in preterm infants: Why is it different? *Early Development and Parenting* 1994; 3: 37-50.
5. Salt A, Redshaw M. Neurodevelopmental follow-up after preterm birth: follow up after two years. *Early Hum Dev* 2006; 82: 185-97.
6. Laucht M, G GE, Schmidt M. Vulnerability and resilience in the development of children at risk: the role of early mother-child interaction. *Rev Psiq Clin* 2002; 29: 20-7.
7. Gortner L, van Husen M, Thyen U, Gembruch U, Friedrich HJ, Landmann E. Outcome in preterm small for gestational age infants compared to appropriate for gestational age preterms at the age of 2 years: a prospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 110 Suppl 1: S93-7.
8. Latal-Hajnal B, von Siebenthal K, Kovari H, Bucher HU, Largo RH. Postnatal growth in VLBW infants: significant association with neurodevelopmental outcome. *J Pediatr* 2003; 143: 163-70.
9. Constantinou JC, Adamson-Macedo EN, Mirmiran M, Ariagno RL, Fleisher BE. Neurobehavioral assessment predicts differential outcome between VLBW and ELBW preterm infants. *J Perinatol* 2005; 25: 788-93.
10. Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA, Poole WK. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental

- and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2006; 117: 1253-61.
11. Procianoy RS, Koch MS, Silveira RC. Neurodevelopmental outcome of appropriate and small for gestational age very low birth weight infants. *J Child Neurol* 2009; 24: 788-94.
 12. Padilla N, Perapoch J, Carrascosa A, Acosta-Rojas R, Botet F, Gratacos E. Twelve-month neurodevelopmental outcome in preterm infants with and without intrauterine growth restriction. *Acta Paediatr* 2010; 99: 1498-1503.
 13. Tamaru S, Kikuchi A, Takagi K, Wakamatsu M, Ono K, Horikoshi T, et al. Neurodevelopmental outcomes of very low birth weight and extremely low birth weight infants at 18 months of corrected age associated with prenatal risk factors. *Early Hum Dev* 2011; 87: 55-9.
 14. Franz AR, Pohlandt F, Bode H, Mihatsch WA, Sander S, Kron M, et al. Intrauterine, early neonatal, and postdischarge growth and neurodevelopmental outcome at 5.4 years in extremely preterm infants after intensive neonatal nutritional support. *Pediatrics* 2009; 123: e101-9.
 15. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 163-8.
 16. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978; 92: 529-34.

17. Ment LR, Allan WC, Makuch RW, Vohr B. Grade 3 to 4 intraventricular hemorrhage and Bayley scores predict outcome. *Pediatrics* 2005; 116: 1597-8; author reply 1598.
18. Silveira RC, Procianoy RS, Dill JC, da Costa CS. Periventricular leukomalacia in very low birth weight preterm neonates with high risk for neonatal sepsis. *J Pediatr (Rio J)* 2008; 84: 211-6.
19. Bayley N. Manual for the Bayley scales of infant and toddler development. 3rd ed. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 2006.
20. Anderson P, Doyle LW. Neurobehavioral outcomes of school-age children born extremely low birth weight or very preterm in the 1990s. *Jama* 2003; 289: 3264-72.
21. Vohr BR, Wright LL, Poole WK, McDonald SA. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants <32 weeks' gestation between 1993 and 1998. *Pediatrics* 2005; 116: 635-43.
22. Vermeulen GM, Bruinse HW, de Vries LS. Perinatal risk factors for adverse neurodevelopmental outcome after spontaneous preterm birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 99: 207-12.
23. Bardin C, Piuze G, Papageorgiou A. Outcome at 5 years of age of SGA and AGA infants born less than 28 weeks of gestation. *Semin Perinatol* 2004; 28: 288-94.

24. Belfort MB, Rifas-Shiman SL, Sullivan T, Collins CT, McPhee AJ, Ryan P, et al. Infant growth before and after term: effects on neurodevelopment in preterm infants. *Pediatrics* 2011; 128: e899-906.
25. Burguet A, Monnet E, Roth P, Hirn F, Vouaillat C, Lecourt-Ducret M, et al. Neurodevelopmental outcome of premature infants born at less than 33 weeks of gestational age and not cerebral palsy at the age of 5 years. *Arch Pediatr*. 2000 ;7:357-68
26. Gutbrod T, Wolke D, Soehne B, Ohrt B, Riegel K. Effects of gestation and birth weight on the growth and development of very low birthweight small for gestational age infants: a matched group comparison. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 82: F208-214.
27. Rodrigues MC, Mello RR, Fonseca SC. Learning difficulties in schoolchildren born with very low birth weight. *J Pediatr (Rio J)* 2006; 82: 6-14.
28. Marlow N. Neurocognitive outcome after very preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89: F224-8.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente estudo, a opção por avaliar o desenvolvimento neuropsicomotor de recém-nascidos prematuros de muito baixo peso aos 24 meses de idade corrigida, deveu-se à extrema vulnerabilidade desta população, tendo em vista a possibilidade de intervir precocemente a fim de favorecer o neurodesenvolvimento desta população. O curto período de seguimento, no entanto, não possibilita acompanhar o desempenho escolar da população do estudo, nem investigar se há relação entre o comportamento escolar e distúrbios psiquiátricos, como déficit de atenção, hiperatividade e transtorno bipolar, o que pesquisas mais abrangentes no âmbito longitudinal já realizaram.

Outra limitação do nosso trabalho se refere ao tamanho da amostra, o que impossibilitou uma análise multivariada dos dados e uma melhor especificação dos resultados encontrados.

A partir dos dados analisados na população da amostra, é possível concluir que a imaturidade é relevante para um pior prognóstico de neurodesenvolvimento. Desta forma, considerando-se que o grupo PIGN-PIGa é mais maduro e portanto deveria ter melhor neurodesenvolvimento, sugere-se que o ganho de peso durante a internação neonatal também tem importante influência no neurodesenvolvimento aos 24 meses de idade corrigida. Aponta-se, ainda, um cuidado especial com o estado nutricional durante o período de internação de recém-nascidos de muito

baixo peso para melhorar o prognóstico quanto ao neurodesenvolvimento destes recém-nascidos. Estudos futuros poderão avaliar o resultado de intervenções nutricionais sobre o prognóstico do neurodesenvolvimento.

ANEXOS

Anexo 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Padrão de crescimento intrauterino e pós-natal: influência no neurodesenvolvimento de pré- termos de muito baixo peso avaliados através da Escala Bayley.

Prezados pais,

Gostaríamos de convidá-los a participarem de uma pesquisa que está sendo realizada por este Ambulatório com vistas a colher informações que nos permitam analisar o desenvolvimento de seu filho e assim poder colaborar para a melhor assistência aos bebês prematuros.

Para auxiliá-los a tomar uma decisão, apresentamos algumas informações importantes relativas à pesquisa:

Qual o objetivo desta pesquisa?

A pesquisa tem como finalidade investigar o desenvolvimento cognitivo, da linguagem e motor de recém-nascidos prematuros de muito baixo peso. Esses bebês formam um grupo que necessita de atenção especial, pois são submetidos a diferentes procedimentos no hospital e podem viver, nos primeiros anos, complicações em seu desenvolvimento, daí ser necessário acompanhamento especializado.

Os dados, obtidos pela aplicação da Escala Bayley (uma escala de avaliação das aptidões cognitivas, de linguagem e motoras da criança), serão registrados e armazenados, constituindo um banco de dados que servirá para o atendimento da família e outros estudos.

Como participar?

Os pais que concordarem em participar deverão assinar, em duas vias, um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Uma via ficará com a família e outra com o pesquisador. Após, espera-se compromisso de, no prazo indicado, trazer o bebê para realização das avaliações periódicas.

Como são feitas as avaliações?

Após a adesão à pesquisa, seu bebê será avaliado por profissional da área da Psicologia, aos 12, 18 e 24 meses de idade corrigida. Serão realizadas consultas, previamente agendadas com os pais ou responsáveis, para a aplicação da Escala Bayley.

Nessa ocasião, vocês prestarão informações para o preenchimento de um formulário e o bebê será submetido à observação e comparação das suas capacidades com as de bebês de sua idade. Todo o processo deve durar em torno de 1 hora e 30 minutos.

Há algum risco em participar?

Todos os procedimentos realizados respeitarão a integridade física e moral dos participantes. Nem seu bebê, nem a família correm riscos em participar desta pesquisa, que se baseia em entrevistas e testes não invasivos. É possível um leve desconforto durante a realização das avaliações. Caso isto aconteça, será acompanhado pela equipe da pesquisa e minimizados por meio das orientações que os pais receberão da pesquisadora sobre o nível de desenvolvimento cognitivo, da linguagem e motor de seu filho.

Quais são os direitos dos informantes?

Todos os registros médicos serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados deste estudo serão usados para fins científicos e os pacientes não serão identificados.

A participação no estudo é voluntária. Caso vocês decidam não participar, o tratamento assistencial a que a criança tem direito seguirá sem prejuízo de qualquer ordem. Também, a qualquer momento, vocês poderão desistir de participar e retirar o consentimento, ou, ainda, esclarecer quaisquer dúvidas a respeito do processo desenvolvido.

FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO PARA PACIENTES

Concordo em participar da pesquisa intitulada “**Padrão de crescimento intrauterino e pós-natal: influência no neurodesenvolvimento de pré-termos de muito baixo peso avaliados através da escala Bayley.**” Acredito ter sido suficientemente informado (a) a respeito da pesquisa e seus objetivos.

Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que a participação de meu filho/minha filha é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso aos resultados e de esclarecer minhas dúvidas a qualquer tempo. Concordo voluntariamente com a participação de meu filho/minha filha neste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidade, prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.

Número do Estudo: _____ Cod. de Ident. do Indivíduo: _____

Nome do Indivíduo: _____

Data de Nascimento: ____/____/____

Nome do Pai: _____

Nome da Mãe: _____

Pesquisador: _____

Assinatura do Pai:

Assinatura da Mãe:

Assinatura do Pesquisador:

Pesquisadores:

Professor Dr Renato Procianoy – Pesquisador responsável

Professora Dra Rita de Cássia Silveira.

Psicóloga Gabriela Ribeiro Filipouski,

O endereço para contato é Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350 – Serviço de Neonatologia, sala 1123. O telefone é 3359.81.33 ou 8417.76.48.

Data: ____/____/____

Anexo 2

**RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS DE MUITO BAIXO PESO: PROTOCOLO
DA PRIMEIRA CONSULTA**

AMBULATÓRIO DE PREMATUROS HCPA –PEN

Endereço:

Telefones:

1. IDENTIFICAÇÃO:

Nome da mãe/pai: _____

NOME: _____ **PRONT.:** _____

SEXO: (1) masculino (2) feminino **DN:** ___ / ___ / ___ **DATA ALTA:** ___ / ___ / ___

2. DADOS MATERNOS:

Idade materna: ___ anos **Nº gestações:** ___ **Prematuros anteriores:** (1) sim (2) não
Nº consultas: _____ **STORCH:** (1) alterado (2) normal (9) ignorado
Pré-eclâmpsia: (1) sim (2) não **DMG/DM:** (1) sim (2) não
ITU/Inf.ovular: (1) sim (2) não
HAC: (1) sim (2) não **BR:** (1) ≥18h (2) <18h
LA: (1) alterado (2) claro/normal (9) ignorado **Corticóide:** (1) sim (2) não
Cultura de estrepto B: (1) positiva (2) negativa (8) não fez

3. DADOS DA INTERNAÇÃO HOSPITALAR:

Tempo de internaç: ___ dias **IGO:** ___ sem **Eco com** ___ sem **IG final:** ___ sem
PN: _____ g **Comp:** _____ cm **PC:** _____ cm **IGP (Ballard, sem):** _____ sem
Classif. IG/P: (1) AIG (2) PIG **Percentil <3:** (1) não -eutrófico (2) sim -desnutrido
Tipo de parto: (1) vaginal (2) cesariana **Indicação:** _____
Surfactante: (1) profilático (2) terapêutico (3) profilático e terapêutico (8) não usou
Apgar 1': _____ **Apgar 5':** _____ **SNAPPE II:** _____
Suporte ventilatório/oxigenioterapia:
Tempo de VM: _____ dias **TCPAPn:** _____ dias **Oxigenioterapia:** _____ dias
Suporte nutricional:
NPP AA nas 24h dv: (1) sim (2) não **Tempo de NPT:** _____ dias
Início da nutrição enteral: _____ dv **Enteral plena (120kcal/kg/d):** _____ dv
Peso mínimo: _____ g **Peso mínimo:** _____ dv **Recuper. PN:** _____ dv
Morbidades na internação:
DMH: (1) sim (2) não
Sepse precoce: (1) sim - dx clínico (2) sim – HMC positiva
Germe: _____ (8) não teve sepse precoce
Sepse hospitalar: (1) sim – dx clínico (2) sim – HMC positiva
Germe: _____ (8) não teve sepse tardia
Meningite neonatal: (1) sim (2) não **Germe:** _____
ECN: (1) sim (2) não **Necessidade de intervenção cirúrgica:** (1) sim (2) não
Convulsões neonatais: (1) sim (2) não
HPIV: (0) não teve (1) grau I (2) grau II (3) grau III (4) grau IV (8) não fez eco cerebral

LPV: (1) sim(2) não (8) não fez eco **DBP:** (1) sim (2) não
Osteopenia (nível + alto de FA):_____ **Tratamento:** (1) sim (2) não (3) não teve
PCA: (1) dx ecocardio (2) dx clínico (8) não teve PCA
Indometacina: (1) profilática (2) tratamento (8) não usou
Transfusão de CHAD: (1) sim (2) não
Apneias: (1) trat. c/ xantinas (8) não teve apneias
Suspensão tratamento com: _____dv (____IG corrig)

4. DADOS DA ALTA HOSPITALAR:

ROP: (0) sem ROP (1)ROP 1 (2) ROP 2 (3) ROP 3 (4) ROP 4 (5) ROP 5 (8) não avaliou
OEA: (1) alterado unilateral (2) alterado bilateral (3) normal (8) não fez OEA
Exame neurológico: (1) alterado (2) normal (8) não realizado
Peso: _____g **Comp:** _____cm **PC:** _____cm **PT:** _____cm **PB:** _____cm
Imunizações: (1) somente hep B (2) atraso (3) em dia
Alimentação: (1) SM exclusivo (2) Aleitamento misto (3) Fórmula exclusiva
Teste do pezinho: (1) normal (2) alterado (8) não foi feito

5. DADOS SOCIOECONÔMICOS:

Renda familiar: _____,00/_____SM
Escolaridade do cuidador principal: _____ anos (parentesco: _____)
Tabagismo: (1) sim (2) não **Drogas:** (1) sim (2) não **Álcool:** (1) sim (2) não

Anexo 3**PROTOCOLO DE CONSULTAS POSTERIORES****RECONSULTA DO AMBULATÓRIO DE *FOLLOW UP* DE BEBÊS PREMATUROS**

Nome:
Prontuário:
Data:
Idade cronológica:
Idade corrigida:

Intercorrências desde a última consulta:

N de reinternações:

Internações em UTI: Necessidade de VM:
Infecção por VSR: Crises convulsivas: Sibilos:

Uso de medicação:

Alimentação:

Imunizações:

DNPM: Denver
Pessoal/social:
Motor fino:
Linguagem:
Motor grosseiro:

Exame físico:
P: C: PC: PT: PB:

Consultas adicionais
Fonoaudiologia:
Neurologia:
Oftalmologia
Pneumologia:

Conduta: