

Neurodesenvolvimento em Crianças Nascidas Pré-Termo de Muito Baixo Peso: Fatores de Risco Ambientais e Biológicos

Neurodevelopment in Very Low Birth Weight Preterm Infants: Environmental and Biological Risk Factors

Cristina Resende¹, Dora Martins², Dolores Faria¹, Adelaide Taborda¹

1. Serviço de Pediatria, Maternidade Bissaya Barreto, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

2. Serviço de Pediatria, Hospital Pediátrico de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Acta Pediatr Port 2017;48:212-21

Resumo

Introdução: Pretendeu-se avaliar o neurodesenvolvimento em recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso aos 24-30 meses de idade e correlacioná-lo com fatores de risco biológicos e ambientais.

Métodos: Estudo observacional, retrospectivo de uma coorte de crianças nascidas entre janeiro de 2005 e dezembro de 2013, com idade gestacional inferior a 32 semanas e/ou peso de nascimento inferior a 1500 g numa maternidade de apoio perinatal diferenciado. Avaliou-se o neurodesenvolvimento aos 24-30 meses através da *schedule of growing skills scales* II. Considerou-se como existência de sequelas moderadas / graves a presença de paralisia cerebral, quociente de desenvolvimento global inferior a 70, cegueira ou surdez neurossensorial com necessidade de prótese auditiva. Analisaram-se, por regressão logística, os fatores de risco biológicos e ambientais associados significativamente à ocorrência de défice moderado / grave.

Resultados: As 551 crianças estudadas apresentavam um peso de nascimento médio de 1222 ± 320 g e idade gestacional média de $29,4 \pm 2,3$ semanas. Ocorreram 46/551 óbitos (8%). Obteve-se informação do neurodesenvolvimento em 439/505 (87%) crianças. Apresentaram sequelas no neurodesenvolvimento 46/439 (10%): quociente de desenvolvimento global inferior a 70, 29/439 (7%), paralisia cerebral 26/439 (6%), surdez com necessidade de prótese auditiva 8/439 (2%) e um (0,2%) caso de cegueira. No modelo de regressão logística as variáveis que se associaram de modo significativo a sequelas moderadas / graves foram a leucomalácia periventricular quística, baixa escolaridade materna, perímetro craniano inferior ao percentil 3 aos 24-30 meses, malformações congénitas, crianças inseridas em família não convencional e sépsis tardia.

Discussão: Fatores biológicos e ambientais são determinantes no neurodesenvolvimento, pelo que devem ser acionadas atempadamente medidas de intervenção nas crianças mais vulneráveis.

Palavras-chave: Criança; Distúrbios do Neurodesenvolvimento; Fatores de Risco; Fatores Socioeconómicos; Recém-Nascido de Muito Baixo Peso; Recém-Nascido Prematuro

Abstract

Introduction: We aimed to assess neurodevelopment outcome in very low birth weight preterm newborns at 24-30 months of age and to correlate it with biological and environmental risk factors.

Methods: In an observational case-cohort study of infants born between January 2005 and December 2013, with gestational age less than 32 weeks and/or birth weight less than 1500 g in a maternity hospital with specialised perinatal support, we assessed neurodevelopmental outcome at 24-30 months by means of the Schedule of Growing Skills II. Moderate/severe deficit was considered to be present if the child had cerebral palsy, overall Developmental Quotient less than 70, blindness or profound sensorineural deafness requiring hearing aids. Biological and environmental risk factors independently associated with the presence of moderate/severe deficit were analysed by logistic regression.

Results: The 551 children studied had a mean birth

weight and gestational age of 1222 ± 320 g and 29.4 ± 2.3 weeks, respectively. Death occurred in 46/551 (8%). Neurodevelopmental information was obtained in 439/505 (87%) children and 46/439 (10%) presented moderate/severe deficit: overall Developmental Quotient below 70, 29/439 (7%); cerebral palsy, 26/439 (6%); deafness requiring hearing aids, 8/439 (2%); and one case (0.2%) of blindness. In the logistic regression model the variables significantly associated with moderate/severe sequelae were cystic periventricular leukomalacia, low maternal education, head circumference below the 3rd percentile at 24-30 months, congenital malformation, unconventional families and late-onset sepsis.

Discussion: Biological and environmental factors are crucial for neurodevelopment and all possible support should be provided for the most vulnerable children.

Keywords: Child; Infant, Premature; Infant, Very Low Birth Weight; Neurodevelopmental Disorders; Risk Factors; Socioeconomic Factors

Introdução

Os avanços técnicos e terapêuticos verificados na perinatologia contribuíram para o aumento significativo da sobrevivência dos recém-nascidos grandes e extremos pré-termos.¹⁻³ Este aumento da sobrevivência não se acompanhou de forma correspondente à redução da morbilidade neonatal quer a curto, quer a longo prazo.^{1,4,5} Os recém-nascidos (RN) sobreviventes apresentam risco de sequelas do neurodesenvolvimento, incluindo paralisia cerebral, défice cognitivo, visual e auditivo.^{1-3,6-16}

Para além da idade gestacional (IG) e do peso ao nascimento (PN), os fatores que mais se associam a sequelas no neurodesenvolvimento são a lesão cerebral *major*,^{1,2,12-26} como a hemorragia intra-periventricular de grau igual a três, a leucomalácia periventricular quística, a displasia broncopulmonar,²²⁻²⁵ a retinopatia da prematuridade²²⁻²⁵ e a sépsis.^{16,22,24,27-30} Em alguns estudos foi referida a influência do género, estando o masculino associado a pior prognóstico.^{7,8,10,15,22}

O efeito protetor dos corticoides pré-natais,²⁶ do aleitamento materno,^{7,14,31,32} da boa evolução ponderal e do perímetro craniano foi encontrado noutros estudos.³³⁻³⁴

Os fatores que influenciam o desenvolvimento neurológico são complexos. O desenvolvimento do cérebro imaturo após o período neonatal é dependente não só de fatores biológicos, mas também de fatores ambientais e socioeconómicos.³⁵⁻³⁷ Estes fatores de risco são cumulativos, aumentando a vulnerabilidade destes RN a défices no neurodesenvolvimento.

O objetivo deste estudo foi avaliar a existência de sequelas do neurodesenvolvimento em RN de muito baixo peso (RNMBP) e/ou grandes pré-termos (IG inferior a 32 semanas) e relacionar essas alterações com fatores de risco biológicos e ambientais.

Métodos

Estudo analítico retrospectivo de uma coorte de RN grandes pré-termos e/ou RNMBP, nascidos numa maternidade de apoio perinatal diferenciado, num período de nove anos, entre 1 de janeiro de 2005 e 31 de dezembro de 2013.

Colheram-se dados relativos a características perinatais, morbilidade neonatal e mortalidade, assim como fatores ambientais, como a escolaridade materna e tipo de família em que a criança coabita. A escolaridade materna foi classificada em dois grupos: básica, quando o nível de escolaridade era igual ou inferior ao nono ano e médio-superior quando havia frequência do ensino secundário ou superior. Considerou-se família não convencional se a criança estivesse a cargo apenas

de um dos progenitores, avós, famílias de acolhimento ou instituição.

Considerou-se displasia broncopulmonar (DBP)³⁸ caso o RN apresentasse necessidade de oxigénio suplementar às 36 semanas de idade pós-menstrual (IPM), retinopatia da prematuridade (ROP) com grau superior ou igual a três pela classificação internacional,³⁹ leve para a idade gestacional (LIG) quando a relação entre o PN e a IG fosse inferior ao percentil (P) 3 nas tabelas Fenton.⁴⁰ Avaliou-se a gravidade da doença inicial pelo *clinical risk index for babies score* (CRIB).⁴¹

Considerou-se ciclo completo de corticoterapia antenatal quando foram administradas duas doses de betametasona ou quatro doses de dexametasona.

Definiu-se a persistência de canal arterial hemodinamicamente significativo (CAHS) pelos critérios do consenso nacional de neonatologia.⁴²

Utilizaram-se as seguintes definições:

- Risco infeccioso - presença de febre materna, rotura de membranas com duração superior a 18 horas, parâmetros laboratoriais positivos (leucócitos > 15000 células/μL e proteína C reativa superior a 2 mg/dL).

- Corioamnionite clínica - temperatura materna > 38°C e dois dos seguintes critérios: leucócitos > 15000 células/μL, taquicardia materna (>100 bpm), taquicardia fetal (>160 bpm), hiperestesia uterina e/ou líquido amniótico fétido.

- Sépsis neonatal (critérios definidos pelo programa nacional de controlo de infeções da Direção Geral da Saúde) - clínica sugestiva associada a parâmetros de infeção,⁴³ com ou sem isolamento de microrganismo; sépsis precoce quando a clínica ocorreu nas primeiras 72 horas de vida e sépsis tardia quando esta ocorreu após as 72 horas de vida.

- Enterocolite necrosante (ENC) – apenas se consideraram os casos classificados com grau igual ou superior a dois, pelos critérios de Bell modificados.⁴⁴

- A hemorragia peri-intraventricular (HPIV) foi classificada de acordo com os critérios de Volpe⁴⁵ e a leucomalácia periventricular tal como estabelecido por de Vries.⁴⁶ Considerou-se HPIV grave na presença de hemorragia intraventricular grau três ou associada a enfarte venoso hemorrágico.

- O diagnóstico de paralisia cerebral foi estabelecido de acordo com a classificação internacional⁴⁷ e pelo sistema de classificação da função motora global (GMFCS).⁴⁸ A sua confirmação foi sempre realizada por um neuropediatra experiente.

Os RN realizaram ecografia transfontanelar, de acordo com o proposto pelo consenso de neuroimagem da Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria de 2010.⁴⁹

A avaliação antropométrica aos 24-30 meses (peso, estatura e perímetro craniano) foi efetuada utilizando as curvas da Organização Mundial de Saúde (OMS).⁵⁰

Efetou-se a avaliação do desenvolvimento psicomotor através da *schedule of growing skills scale II* (SGS-II)⁵¹ aos 24-30 meses. A escala de desenvolvimento mental de Ruth Griffiths (GR)⁵² foi usada em crianças com PN inferior a 1000 g ou quando em avaliações anteriores havia uma SGS-II alterada. Para melhor comparação dos dados foram usados para este estudo os valores QGD do SGS-II.

A SGS-II é essencialmente uma escala de rastreio, que avalia o desenvolvimento psicomotor, em 10 áreas chave: postura passiva, postura ativa, locomoção, manipulação, visão, audição / linguagem, fala / linguagem, interação social, autonomia pessoal e cognição. O QDG é obtido pela razão entre a média das cotações (idade funcional em meses) das várias áreas e a idade cronológica em meses. Admite-se um valor médio de 100 e um desvio padrão (DP) de 15. Valores de QDG inferiores a 70 foram considerados anormais.

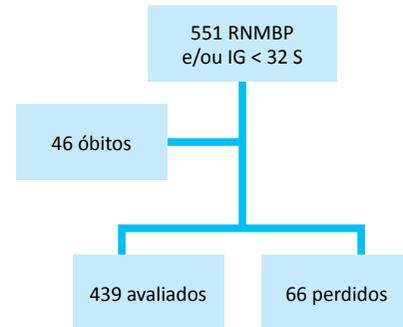
A GR é composta por seis subescalas: locomoção, socialização, linguagem, coordenação olho-mão, realização e raciocínio prático. Os resultados para cada subescala podem ser convertidos em percentis, *z-scores* ou QDG. Considerou-se existência de sequelas moderadas / graves no neurodesenvolvimento quando estava presente pelo menos uma das seguintes alterações: paralisia cerebral, QGD inferior a 70, surdez neurosensorial com necessidade de prótese auditiva e cegueira.

Para determinar as taxas de alguns indicadores, usaram-se diferentes denominadores. A taxa de sépsis tardia foi calculada relativamente ao número de RN que sobreviveram mais de 72 horas, a da HPIV grave e a leucomalácia periventricular quística (LPVQ) relativamente ao número de RN que realizaram ecografia e a da ROP relativamente aos que foram submetidos a exame oftalmológico.

Para a análise estatística foi usado o SPSS for Windows, versão 21. Fez-se a análise descritiva dos dados para conhecer as características dos RN e avaliaram-se as taxas de mortalidade e a presença de sequelas por idade gestacional. Considerou-se um nível de significância de 0,05. Efetuou-se a análise bivariada pelo teste de Mann-Whitney – comparação entre variáveis contínuas e o teste de qui-quadrado / teste de Fisher para comparação entre variáveis categóricas. Calcularam-se as *odds ratio* (OR) e os respetivos intervalos de confiança a 95% (IC 95%). Para avaliar a associação bivariável da ocorrência de sequelas classificaram-se em dois grupos, o grupo I com sequelas moderadas / graves e o grupo II sem sequelas moderadas / graves, e efetuou-se a análise por regressão logística das variáveis com $p < 0,05$.

Resultados

No período de estudo nasceram no hospital 551 RNMBP e/ou grandes pré-termos (Fig. 1). A IG média foi de $29,4 \pm 2,3$ semanas e o PN médio de 1222 ± 320 g. Ocorreram 46/551 óbitos (8%). As características e as morbidades neonatais da população deste estudo encontram-se descritas na Tabela 1.



IG - idade gestacional; RNMBP - recém-nascido de muito baixo peso; S - semanas.

Figura 1. População em estudo.

Dos 551 RN, realizaram ecografia transfontanelar 535 (97%), tendo ocorrido HPIV grave em 35/535 (7%) e LPVQ em 16/535 (3%).

Avaliaram-se com o teste SGS-II, aos 24-30 meses, 439 das 505 crianças sobreviventes (87%).

Foi documentado algum tipo de sequela em 46/439 (10%), 29/439 (7%) QGD inferior a 70, 26/439 (6%) paralisia cerebral, 8/439 (2%) surdez aparelhada com prótese e um caso de cegueira.

Nos casos de paralisia cerebral a forma clínica mais frequente foi a espástica bilateral, em 21 casos; houve três casos de espástica unilateral e dois de discinética. A distribuição das crianças pela classificação no GMFCS foi de nível 1-2 em 13, nível 3 em cinco e nível 4 em oito.

A avaliação antropométrica e do neurodesenvolvimento, aos 24-30 meses, por grupos de idade gestacional encontra-se representada na Tabela 2.

A taxa de sobrevivência sem sequelas moderadas / graves por idade gestacional encontra-se ilustrada na Fig. 2.

A sobrevivência ultrapassou a mortalidade às 24 semanas de IG. A sobrevivência sem sequelas moderadas / graves foi superior a 50% às 25 semanas de IG.

A avaliação antropométrica, aos 24-30 meses, revelou percentil inferior ao P3 para o peso, estatura e perímetro craniano, respetivamente em 94/439 (21%), 128/439 (29%) e 22/439 (5%) das crianças.

O apoio de fisioterapia foi necessário em 63/439 (14%), terapia da fala em 49/439 (11%) e foram referenciadas para o Sistema Nacional de Intervenção Precoce na Infância (SNIPI) 55/439 (13%) crianças.

Tabela 1. Características da população estudada (n = 551)

Idade materna (anos) (média ± desvio padrão)	30,3 ± 5,7
Família monoparental [n (%)]	31 (6)
Mãe licenciada [n (%)]	147 (27)
Baixa escolaridade materna [n (%)]	104 (19)
Gravidez não vigiada [n (%)]	30 (5)
Corticoide pré-natal [n (%)]	484 (88)
Corticoide pré-natal ciclo completo [n (%)]	359 (65)
Pré-eclampsia / hipertensão arterial materna [n (%)]	134 (24)
Risco infeccioso [n (%)]	196 (36)
Corioamnionite [n (%)]	37 (7)
Gemelaridade [n (%)]	159 (29)
Gemelaridade monocorionica [n (%)]	70 (13)
Parto vaginal [n (%)]	189 (34)
Parto espontâneo [n (%)]	227 (41)
IG (semanas) (média ± desvio padrão)	29,4 ± 2,3
PN (gramas) (média ± desvio padrão)	1222 ± 320
Estatuta ao nascer (cm) (média ± desvio padrão)	37,1 ± 3,1
PC ao nascer (cm) (média ± desvio padrão)	26,8 ± 2,3
LIG [n (%)]	133 (24)
Reanimação neonatal com TET [n (%)]	164 (30)
Malformação congénita <i>major</i> [n (%)]	43 (8)
CRIB (média ± desvio padrão)	2,4 ± 3,1
CRIB ≥ 5 [n (%)]	100 (18)
<i>Outborn</i> [n (%)]	76 (14)
VMC [n (%)]	232 (42)
VNI [n (%)]	320 (58)
Surfactante [n (%)]	199 (36)
Duração VMC (dias; média ± desvio padrão)	2,1 ± 5,5
Duração VNI (dias; média ± desvio padrão)	6,9 ± 12,9
Sépsis precoce [n (%)]	14 (3)
Sépsis tardia * [n/n total (%)]	96/532 (18)
ENC [n (%)]	17 (3)
ENC cirúrgica [n (%)]	9 (2)
Leite materno < 3 dias [n (%)]	347(63)
Leite materno na alta † [n/n total (%)]	431/505 (85)
HPIV ≥ 3 ‡ [n/n total (%)]	35/538 (7)
LPVQ ‡ [n/n total (%)]	16/538 (3)
DBP † (oxigénio 36 S) [n (%)]	26/510 (5)
ROP ≥ 3 § [n/n total (%)]	11/459 (2)
Corticoide pós-natal [n (%)]	49 (9)
PCA médico [n (%)]	48 (9)
PCA cirúrgico [n (%)]	5 (1)
Intervenção cirúrgica [n (%)]	38 (7)
Duração internamento (dias; média ± desvio padrão)	47,5 ± 31,1
Mortalidade [n (%)]	46 (8)

CRIB - *clinical risk index for babies*; DBP - displasia broncopulmonar; ENC - enterocolite necrosante; HPIV - hemorragia peri-intraventricular; IG - idade gestacional; LPVQ - leucomalácia periventricular quística; LIG - leve para a idade gestacional; PC - perímetro craniano; PCA - persistência do canal arterial; PN - peso de nascimento; ROP - retinopatia da prematuridade; TET - tubo endotraqueal; VMC - ventilação mecânica convencional; VNI - ventilação não invasiva.

* % sobreviventes > 72 horas.

† % sobreviventes ≥ 36 semanas de idade pós-menstrual.

‡ % que realizou ecografia transfontanelar.

§ % com observação oftalmológica.

Comparando as crianças com sequelas moderadas / graves (grupo I, n = 46) com as crianças sem sequelas moderadas / graves (grupo II, n = 393) verificou-se que as do grupo I apresentavam um PN médio inferior de 1195 ± 349 g *versus* 1248 ± 296 g no grupo II, contudo sem diferenças significativas ($p = 0,33$). Relativamente à IG apresentavam, respetivamente, $29,2 \pm 2,0$ semanas *versus* $29,7 \pm 2,1$ semanas ($p = 0,199$). O CRIB médio foi superior nas do grupo I ($3,3 \pm 3,5$ vs $1,8 \pm 2,3$; $p = 0,006$). As variáveis que se associaram a maior risco de sequelas foram a utilização de ventilação invasiva, sépsis tardia, LPVQ, HPIV grau três e/ou enfarte hemorrágico periventricular, malformações congénitas, qualquer parâmetro antropométrico inferior ao P3 aos 24-30 meses (peso, estatura, perímetro craniano), baixo nível de escolaridade materna, família não convencional e família monoparental (Tabela 3).

A corticoterapia pré-natal associou-se a menor risco de sequelas (Tabela 3).

Aplicando o modelo de regressão logística, verificou-se que a LPVQ, mãe com baixa escolaridade, o perímetro craniano inferior ao P3 aos 24-30 meses, a presença de malformações congénitas, a família não convencional e a sépsis tardia foram as variáveis que se mantiveram como fatores de risco independentes para défice moderado / grave aos 24-30 meses (Tabela 4).

Discussão

Neste estudo, que teve por objetivo avaliar a existência de sequelas do neurodesenvolvimento em RNMBP e, ou grandes pré-termos (IG inferior a 32 semanas), a sobrevivência ultrapassou a mortalidade às 24 semanas de IG, semelhante à verificada noutros registos nacionais (25 semanas)⁵³ e internacionais (23-24 semanas).⁵⁴

A taxa de seguimento de 87%, é superior à apresentada por outros estudos^{10,11,15} e próxima do valor referido como o ideal nesta faixa etária, pelas orientações da American Academy of Pediatrics (90%),⁵⁵ sendo este um ponto forte do estudo. A razão para estes resultados pode ser justificada pelo facto de se realizar o seguimento de todas as crianças, incluindo as crianças transferidas, em períodos chave, de forma articulada com os hospitais da área de residência e pela preocupação em conciliar a data da avaliação com outras consultas.

Em termos globais, na presente amostra verificou-se a existência de sequelas no neurodesenvolvimento em 10% das crianças. A partir das 25 semanas de IG a sobrevivência sem sequelas foi superior a 50%, semelhante ao apresentado noutras séries.^{9,54,55}

Tabela 2. Avaliação antropométrica e neurodesenvolvimento aos 24-30 por grupos de idade gestacional

	≤ 25 S (n = 16)	26-28 S (n = 112)	29-31 S (n = 236)	≥ 32 S (n = 75)	Total (n = 439)
Peso (kg) (média ± desvio padrão)	10,4 ± 2,2	11,0 ± 1,5	11,4 ± 2,0	10,6 ± 1,5	11,1 ± 1,8
Peso < P3 [n (%)]	7 (44)	26 (23)	46 (19)	15 (20)	94 (21)
Estatura (cm) (média ± desvio padrão)	82,6 ± 5,8	84,8 ± 4,0	85,2 ± 5,5	83,4 ± 4,5	84,7 ± 5,2
Estatura < P3 [n (%)]	7 (44)	32 (29)	64 (27)	25 (33)	128 (29)
PC (cm) (média ± desvio padrão)	46,3 ± 2,3	48,1 ± 1,7	48,3 ± 1,7	47,6 ± 1,7	48,1 ± 1,8
PC < P3 [n (%)]	4 (25)	4 (4)	8 (3)	6 (8)	22 (5)
QGD (média ± desvio padrão)	88,2 ± 10,6	92,1 ± 11,8	94,4 ± 11,8	96,5 ± 11,6	93,7 ± 12,1
QGD < 70 [n (%)]	1 (6)	8 (7)	16 (7)	4 (5)	29 (7)

P - percentil; PC - perímetro craniano; QGD - quociente global de desenvolvimento; S - semanas.

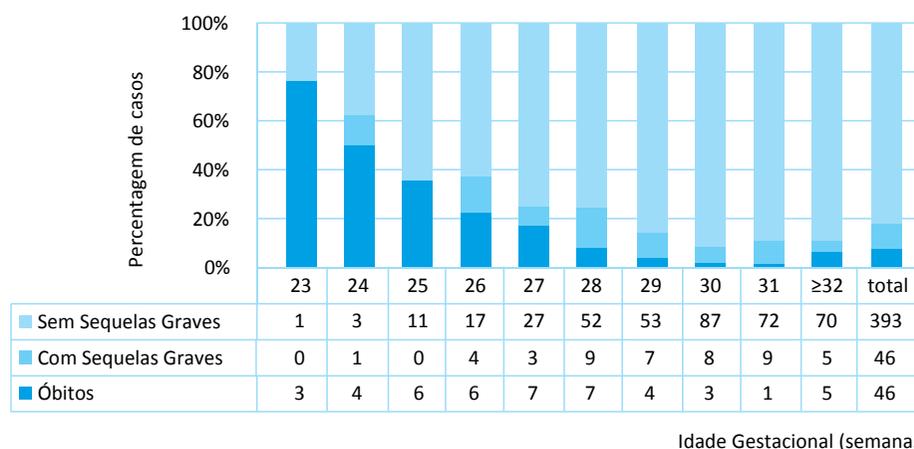


Figura 2. Distribuição dos casos em função da idade gestacional relativamente a mortalidade e sobrevivência com ou sem sequelas moderadas / graves.

Tabela 3. Características perinatais e comparação com e sem d efice moderado / grave

Variável	Grupo I Com sequelas (n = 46)	Grupo II Sem sequelas (n = 393)	p	Odds ratio (IC 95%)
PN (g) (média ± desvio padrão)	1195 ± 349	1248 ± 296	0,33	
IG (semanas) (média ± desvio padrão)	29,2 ± 2,0	29,7 ± 2,1	0,199	
CRIB (média ± desvio padrão)	3,3 ± 3,5	1,8 ± 2,3	0,006	
LIG [n (%)]	11 (26)	98 (25)	0,87	
Sexo masculino [n (%)]	27 (59)	212 (54)	0,54	
Parto vaginal [n (%)]	14 (30)	131 (33)	0,69	
Gemelaridade [n (%)]	12 (26)	118 (30)	0,58	
G�meos monocori�nicos	10 (22)	46 (12)	0,074	
Corticoides pré-natais [n (%)]	36 (78)	358 (89)	0,046	0,46 (0,2-0,9)
Outborn [n (%)]	9 (20)	46 (12)	0,128	
VMC [n (%)]	27 (59)	146 (37)	0,005	2,4 (1,3-4,5)
VMC (dias) (média ± desvio padrão)	3,5 ± 7,4	1,9 ± 5,4	0,014	
DBP [n (%)]	5 (11)	16 (4)	0,071	
Corticoides pós-natais [n (%)]	7 (15)	35 (9)	0,18	
PCAHS [n (%)]	4 (9)	36 (9)	0,9	
Sepsis precoce [n (%)]	2 (4)	5 (1)	0,18	
Sépsis tardia [n (%)]	17 (37)	63 (16)	0,001	3,1 (1,6-5,9)
ENC [n (%)]	1 (2)	6 (2)	0,75	
Alimenta�o entérica < 3 dia [n (%)]	25 (54)	248 (63)	0,25	
Leite materno na alta [n (%)]	37 (80)	342 (87)	0,218	
LPVQ [n (%)]	8 (19)	4 (1)	< 0,001	26,9 (8,0-90,0)
HPIV ≥ 3 [n (%)]	8 (19)	14 (4)	0,001	5,8 (2,3-14,7)
ROP ≥ 3 * [n (%)]	2 (5)	7 (2)	0,24	
Submetidos a interven�o cirúrgica [n (%)]	6 (13)	22 (6)	0,079	
Malforma�o cong�nita major [n (%)]	9 (20)	17 (4)	0,001	5,4 (2,2-12,9)
Peso < P3 aos 24-30 meses [n (%)]	19 (41)	75 (19)	0,001	2,9 (1,6-5,7)
Estatura < P3 aos 24-30 meses [n (%)]	53 (50)	105 (27)	0,001	2,7 (1,5-5,1)
PC < P3 aos 24-30 meses [n (%)]	10 (22)	12 (3)	< 0,001	8,8 (3,5-21,8)
Família não convencional [n (%)]	12 (26)	17 (4)	< 0,001	7,8 (3,4-17,6)
Família monoparental [n (%)]	11 (24)	10 (3)	< 0,001	5,4 (2,4,0-12,0)
Mãe escolaridade básica [n (%)]	24 (53)	59 (16)	< 0,001	5,8 (3,0-11,2)
Família disfuncional / baixa escolaridade materna [n (%)]	28 (61)	64 (16)	< 0,001	7,9 (4,1-15,2)

CRIB - *clinical risk index for babies*; DBP- displasia broncopulmonar; ENC - enterocolite necrosante; HPIV - hemorragia peri-intraventricular; IG - idade gestacional; LPVQ - leucomalácia periventricular quística; LIG - leve para a idade gestacional; P - percentil; PC - perímetro craniano; PCAHS - persistência canal arterial hemodinamicamente significativo; PN - peso de nascimento; VMC - ventila o mecânica convencional; HPIV - hemorragia peri-intraventricular.

* % com observa o oftalmológica.

Tabela 4. Análise de regressão logística das variáveis com influência na presença de sequelas no neurodesenvolvimento

	Odds		IC 95% para EXP (B)		p
	ratio	Inferior	Superior		
LPVQ	20,5	4,8	85,9		< 0,001
Baixa escolaridade materna	5,9	2,5	13,8		< 0,001
PC < P3 aos 24-30 meses	8,9	2,4	31,9		0,001
Malforma�o cong�nita major	5,7	1,8	18,0		0,003
Família não convencional	4,0	1,3	11,9		0,014
Sépsis tardia	2,6	1,1	6,6		0,045

IC 95% - intervalo de confiança a 95%; LPVQ - leucomalácia periventricular quística; P - percentil; PC - perímetro craniano.

A compara o com outros estudos em rela o   presença de sequelas no neurodesenvolvimento, tem de ser feita de forma cautelosa, uma vez que a metodologia, a escala aplicada e a popula o estudada diferem

nos diversos estudos publicados.

Como referido na literatura e replicado também no presente estudo, a mortalidade e as sequelas graves diminuem com o aumento da idade gestacional.^{1,2,7-10,13}

A presença de lesão cerebral, como a HPIV grave e a LPVQ, tiveram um impacto significativo no prognóstico a longo prazo, incluindo sequelas motoras e cognitivas tal como replicado noutros estudos.^{3,12-26} A LPVQ atualmente menos frequente, é altamente preditiva de atraso motor ou de paralisia cerebral,^{18,20} apesar da reconhecida plasticidade existente nesta idade. No presente estudo, esse risco foi 17 vezes superior, tendo a paralisia cerebral sido identificada em 10 dos 14 sobreviventes com LPVQ (71%). De referir, no entanto, que 16 dos 26 (62%) com paralisia cerebral não apresentaram LPVQ. Neste estudo, não foi avaliada a leucomalácia difusa, também responsável pela paralisia cerebral e apenas detetável na ressonância magnética, dado que esta não é realizada de forma sistemática na nossa unidade.

Segundo alguns estudos a HPIV grave associa-se a maior risco de sequelas no neurodesenvolvimento.^{21,44} No presente estudo a HPIV grave não foi identificada como um fator de risco independente para défice moderado / grave do desenvolvimento.

Neste estudo um perímetro craniano inferior ao P3 associou-se a um risco 5,7 vezes superior de sequela moderada / grave no neurodesenvolvimento. Estes resultados são apoiados por estudos prévios que demonstraram que a não recuperação do perímetro craniano determina, *per se*, um aumento do risco para sequelas do neurodesenvolvimento.^{34,56,57} A avaliação do perímetro craniano pós-natal, facilmente exequível, é particularmente importante dado refletir o crescimento cerebral, sendo considerado um bom indicador do prognóstico neurológico.

A sépsis tem sido referida como um fator de risco para alterações do neurodesenvolvimento a longo prazo.^{22-24,26-29} Na presente série, a sépsis foi um fator de risco independente para défice moderado / grave do desenvolvimento, associando-se a um risco 2,7 vezes superior. Este risco pode ser devido quer à ação direta da infeção no sistema nervoso central, quer de forma indireta devido à inflamação. Na literatura estão também estabelecidas associações entre a infeção e a lesão cerebral, incluindo hemorragia peri- intraventricular grave e leucomalácia periventricular.^{21,22} A lesão da substância branca pode ser atribuída à lesão das células precursoras dos oligodendrócitos, que são sensíveis aos radicais livres e às citocinas inflamatórias geradas durante o episódio de sépsis.

O reconhecimento da importância dos fatores ambientais tem levado à adoção de estratégias neuroprotetoras, como o programa NIDCAP (*newborn individualized developmental care and assessment program*), que visa reduzir o risco de exposição ao *stress* e, consequentemente, os seus efeitos deletérios no neurodesenvolvimento.⁵⁸

Na nossa unidade não foi usado o NIDCAP, mas são utilizadas algumas das estratégias neuroprotetoras tais como um ambiente tranquilo, o uso de cobertura nas incubadoras e de equipamentos de suporte (rolos maleáveis e “ninhos”) de forma a posicionar os RN e a fornecer limites e suporte para o corpo. Outras medidas que habitualmente se adotam são a centralização dos cuidados, respeitando o ciclo de sono e vigília, a realização sempre que possível do contacto pele-a-pele / “canguru” e o envolvimento da família como parte integrante da prestação de cuidados. No entanto, não foi analisada individualmente a efetiva participação dos pais nos cuidados, o tempo de “canguru”, o número de procedimentos dolorosos a que foram sujeitos, nem as medidas de prevenção da dor. Não foi também avaliada a quantidade de leite materno administrada, contudo a elevada taxa de aleitamento materno na alta, poderá ser indicativa de uma elevada utilização de leite materno desde os primeiros dias de vida. Todos estes fatores são descritos como fatores ambientais que influenciam o neurodesenvolvimento e a não avaliação dos mesmos é um ponto fraco do presente estudo.

Após a alta hospitalar, a influência dos fatores ambientais / sociais mantém-se e tem sido evidenciada uma associação entre o baixo nível educacional dos pais e um pior desempenho cognitivo.^{14,24,35-37} Possíveis explicações podem relacionar-se com a qualidade da estimulação cognitiva oferecida pelos pais, a qual depende de fatores genéticos e da formação educacional que possuem. No presente estudo, a baixa escolaridade materna associou-se a um risco de 5,9 vezes superior de perturbações moderadas ou graves do neurodesenvolvimento.

Nas famílias ditas não convencionais identificou-se um risco quatro vezes superior destas sequelas. Esta relação poderá resultar de uma menor estimulação e menos recursos das famílias não convencionais ou do impacto negativo causado pela existência de uma criança com défices graves.⁵⁹

Sabendo-se que o processo de aquisição cognitiva é contínuo, que a boa resposta à estimulação é favorecida pela notável neuroplasticidade existente nestas idades e que as sequelas cognitivas e neurológicas podem melhorar consideravelmente com o tempo,⁶⁰ todas as crianças com risco biológico ou ambiental deverão ser referenciadas ao SNIPI com o objetivo de minimizar estas desvantagens e potencializar todas as suas capacidades.

Uma das grandes limitações do presente estudo é não saber a importância que a utilização do SNIPI teve na melhoria do desenvolvimento destas crianças. Sabe-se que 55/439 (13%) foram referenciadas para este pro-

grama, mas dado tratar-se de um estudo retrospectivo não foi possível obter informação do tipo de programa, nem de quando este programa foi iniciado efetivamente nem qual a sua regularidade, assim como da adesão ao programa. Estes dados só serão possíveis de obter com rigor em estudos prospetivos.

As crianças foram avaliadas entre os 24-30 meses, o que representa outra limitação deste trabalho. O seguimento destes RN deve ser feito a longo prazo dado que défices cognitivos podem ser detetáveis apenas na idade escolar, quando as exigências académicas são maiores.³⁶ A análise da evolução destas crianças em idade escolar poderia permitir avaliar o sucesso das intervenções, sendo essencial para definir estratégias eficazes para o futuro.

Atendendo a todas as limitações já referidas, é de salientar a necessidade de estudos prospetivos com um desenho e metodologia adequada, de forma a poder analisar o papel dos vários fatores biológicos e ambientais no neurodesenvolvimento no grande pré-termo.

A presença de LPVQ, sépsis neonatal e ausência de recuperação do perímetro craniano constituíram fatores de risco para sequelas moderadas ou graves do neurodesenvolvimento na população deste estudo. O baixo nível educacional dos pais e a inserção da criança numa família monoparental associaram-se também a pior prognóstico. É assim importante o conhecimento não só dos riscos biológicos, mas também dos fatores ambientais, contextualizando o meio socioambiental em que a criança está inserida. A identificação precoce destas situações (baixo nível socioeconómico, famílias monoparentais) poderá permitir uma intervenção adequada e atempada, de modo a proporcionar melhor potencial de desenvolvimento, reduzindo as sequelas a longo prazo. O incentivo ao início precoce do leite materno, a otimização das medidas de controlo de infeção e a utilização sistemática das medidas neuroprotetoras poderão ter um contributivo significativo para uma redução das sequelas neurológicas nos RN grandes pré-termo.

O QUE ESTE ESTUDO TRAZ DE NOVO

- Este trabalho permite-nos conhecer o *follow-up* de uma coorte significativa de crianças nascidas pré-termo de muito baixo peso (439/505, 87%), pelo que se considera que os resultados encontrados são representativos da realidade do nosso centro.
- Os fatores biológicos identificados, com risco independente para défice moderado / grave aos 24-30 meses foram a sépsis tardia, a leucomalácia periventricular quística, a presença de malformações congénitas *major* e o perímetro craniano inferior ao percentil 3 aos 24-30 meses.
- Os fatores ambientais, identificados neste estudo, com risco independente para as alterações do neurodesenvolvimento foram a baixa escolaridade e a família não convencional.
- Salienta-se a importância da identificação precoce quer dos fatores biológicos quer dos ambientais para a definição de estratégias adequadas e atempadas que visem proporcionar um melhor potencial de neurodesenvolvimento.

Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proteção de Pessoas e Animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos Dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Correspondência

Cristina Resende
mrcristina.resende@gmail.com
Maternidade Bissaya Barreto, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Rua Augusta
3000-061 Coimbra, Portugal

Recebido: 20/12/2016

Aceite: 06/02/2017

Referências

1. Stephens BE, Vohr BR. Neurodevelopmental outcome of the premature infant. *Pediatr Clin North Am* 2009;56:631-46.
2. Wilson-Costello D, Payne A. Long-term neurodevelopmental outcome of preterm infants: Epidemiology and risk factors [consultado em 31 de outubro de 2015]. Disponível em: <http://www.uptodate.com>
3. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet* 2008;371:261-9.
4. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, et al. Trends in neonatal morbidity and mor-

tality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:147.e1-8.

5. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Sankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD neonatal research network. *Pediatrics* 2010;126:443-56.

6. Eichenwald EC, Stark AR. Management and outcomes of very low birth weight. *N Engl J Med* 2008;358:1700-11.

7. Fily A, Pierrat V, Delporte V, Breart G, Truffert P. Factors associated with the neurodevelopmental outcome at 2 years after very preterm infants birth: The population-based Nord-Pas-de-

- Calais Epipage cohort. *Pediatrics* 2006;117:357-66.
8. Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med* 2005;352:9-19.
9. Doyle LW, Roberts G, Anderson PJ. Outcomes at age 2 years of infants < 28 weeks' gestational age born in Victoria in 2005. *J Pediatr* 2010;156:49-53.
10. Larroque B, Ancel PY, Marret S, Marchand L, André M, Arnaut C, et al. Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): A longitudinal cohort study. *Lancet* 2008;371:813-20.
11. Ferreira S, Fontes N, Rodrigues L, Gonçalves C, Lopes MM, Rodrigues N. Desenvolvimento psicomotor de grandes prematuros. *Acta Paediatr Port* 2013;44:319-24.
12. Allen M. Neurodevelopmental outcome of preterm infants. *Curr Opin Neurol* 2008;21:123-8.
13. Mercier CE, Dunn MS, Ferrelli KR, Howard DB, Soll RF. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants from the Vermont Oxford network: 1998-2003. *Neonatology* 2010;97:32-8.
14. Beaino G, Khoshnood B, Kaminski M, Marret S, Pierrat V, Vieux R, et al. Predictors of the risk of cognitive deficiency in very preterm infants: The EPIPAGE prospective cohort. *Acta Paediatr* 2011;100:370-8.
15. Cunha M, Bettencourt A, Almeida A, Mimoso G, Soares P, Tomé T. O recém-nascido de extremo baixo peso. Estado aos 2-3 anos. Resultados do registo nacional de muito baixo peso de 2005 e 2006. *Acta Paediatr Port* 2013;44:1-8.
16. Colvin M, McGuire W, Fowlie PW. Neurodevelopmental outcome after preterm birth. *BMJ* 2004;329:1390-3.
17. Graça A, Cohen F. Definição do prognóstico em recém-nascidos com problemas neurológicos. Estado da arte. *Acta Paediatr Port* 2005;36:208-19.
18. de Vries LS, Benders MJ, Groenendaal F. Progress in neonatal neurology with a focus on neuroimaging in the preterm infant. *Neuropediatrics* 2015;46:234-41.
19. O'Shea TM, Allred EN, Kuban KC, Hirtz D, Specter B, Durfee S, et al. Intraventricular hemorrhage and developmental outcomes at 24 months of age in extremely preterm infants. *J Child Neurol* 2012;27:22-9.
20. Hamrick SE, Miller SP, Leonard C, Gudden DV, Goldstein R, Ramaswamy V, et al. Trends in severe brain injury and neurodevelopmental outcome in premature newborn infants: The role of cystic periventricular leukomalacia. *J Pediatr* 2004;145:593-9.
21. Mukerji A, Shah V, Shah PS. Periventricular / intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes: A meta-analysis. *Pediatrics* 2015;136:1132-43.
22. Schlapbach LJ, Aebischer M, Adams M, Natalucci G, Bonhoeffer J, Latzin P, et al. Impact of sepsis on neurodevelopmental outcome in a Swiss national cohort of extremely premature infants. *Pediatrics* 2011;128:e348-57.
23. Bassler D, Stoll BJ, Schmidt B, Asztalos EV, Roberts RS, Robertson CM, et al. Using a count of neonatal morbidities to predict poor outcome in extremely low birth weight infant: Added role of neonatal infection. *Pediatrics* 2009;123:313-8.
24. Hintz SR, Kendrick DE, Vohr BR, Kenneth Poole W, Higgins RD. Gender differences in neurodevelopmental outcomes among extremely preterm, extremely-low-birthweight infants. *Acta Paediatr* 2006;95:1239-48.
25. Schmidt B, Roberts RS, Davis PG, Doyle LW, Asztalos EV, Opie G, et al. Prediction of late death or disability at age 5 years using a count of 3 neonatal morbidities in very low birth weight infants. *J Pediatr* 2015;167:982-6.e2.
26. Kiechl-Kohlendorfer U, Ralser E, Pupp Peglow U, Reiter G, Trawöger R. Adverse neurodevelopmental outcome in preterm infants: Risk factor profiles for different gestational ages. *Acta Paediatr* 2009;98:792-6.
27. Adams-Chapman I, Stoll BJ. Neonatal infection and long-term neurodevelopmental outcome in the preterm infant. *Curr Opin Infect Dis* 2006;19:290-7.
28. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA* 2004;292:2357-65.
29. van Vliet EO, de Kieviet JF, Oosterlaan J, van Elburg RM. Perinatal infections and neurodevelopmental outcome in very preterm and very low-birth-weight infants: A meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2013;167:662-8.
30. Alshaikh B, Yusuf K, Sauve R. Neurodevelopmental outcomes of very low birth weight infants with neonatal sepsis: Systematic review and meta-analysis. *J Perinatol* 2013;33:558-64.
31. Vohr BR, Poindexter BB, Dusick AM, McKinley LT, Higgins RD, Langer JC, et al. Persistent beneficial effects of breast milk ingested in the neonatal intensive care unit on outcomes of extremely low birth weight infants at 30 months of age. *Pediatrics* 2007;120:e953-9.
32. Rozé JC, Darmaun D, Boquien CY, Flamant C, Picaud JC, Savagner C, et al. The apparent breastfeeding paradox in very preterm infants: Relationship between breast feeding, early weight gain and neurodevelopment based on results from two cohorts, EPIPAGE and LIFT. *BMJ Open* 2012;2:e000834.
33. Cheong JL, Hunt RW, Anderson PJ, Howard K, Thompson DK, Wang HX, et al. Head growth in preterm infants: Correlation with magnetic resonance imaging and neurodevelopmental outcome. *Pediatrics* 2008;121:e1534-40.
34. Brandt I, Sticker EJ, Lentze MJ. Catch-up growth of head circumference of very low birth weight, small for gestational age preterm infants and mental development to adulthood. *J Pediatr* 2003;142:463-8.
35. Wickremasinghe AC, Hartman TK, Voigt RG, Katusic, SK, Weaver AL, Colby CE, et al. Evaluation of the ability of neurobiological, neurodevelopmental and socio-economic variables to predict cognitive outcome in premature infants. *Child Care Health Dev* 2012;38:683-9.
36. Charkaluk M, Truffert P, Fily A, Ancel PY, Pierrat V. Neurodevelopment of children born very preterm and free of severe disabilities: The Nord-Pas de Calais Epipage cohort study. *Acta Paediatr* 2010;99:684-9.
37. Voss W, Jungmann T, Wachtendorf M, Neubauer AP. Long-term cognitive outcomes of extremely low-birth-weight infants: The influence of the maternal educational background. *Acta Paediatr* 2012;101:569-73.

38. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
39. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123:991-9.
40. Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart update with recent data and new format. *BMC Pediatric* 2003;3:13.
41. The International Neonatal Network. The CRIB (clinical risk index for babies) score: A tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. *Lancet* 1993;342:193-8.
42. Salazar A, Guedes A, Álvares S, Baptista MJ, Soares P, Moraes S, et al. Consenso nacional abordagem diagnóstica e terapêutica da persistência do canal arterial no recém-nascido pré-termo [consultado em 25 de outubro de 2015]. Disponível em: <http://www.lusoneatologia.com>
43. Direção Geral da Saúde. Programa de vigilância epidemiológica da infecção nosocomial em unidades de cuidados intensivos neonatais [consultado em 25 de outubro de 2015]. Disponível em: <http://www.dgs.pt>
44. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: Treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986;33:179-201.
45. Volpe JJ. Intracranial hemorrhage: Germinal matrix-intraventricular hemorrhage of the premature infant. In: Volpe JJ, editor. *Neurology of the newborn*. 5th ed. Philadelphia: Saunders / Elsevier; 2008. p.517-88.
46. de Vries LS, Eken P, Dubowitz LM. The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound. *Behav Brain Res* 1992;49:1-6.
47. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M, Damiano D, et al. A report: The definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl* 2007;109:8-14.
48. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:214-23.
49. Taborda A, Pereira A, Graça A, Conceição C, Faria C, Trindade C, et al. Revisão do consenso de neuro-imagiologia neonatal [consultado em 25 de novembro de 2015]. Disponível em: <http://www.lusoneatologia.com>
50. World Health Organization. The WHO child growth standards [consultado em 25 de novembro de 2015]. Disponível em: <http://www.who.int/childgrowth/standards/en/>
51. Bellman M, Lingam S, Aukett A. SGS II Escala de avaliação das competências no desenvolvimento infantil II. Lisboa: CE-GOC; 2003.
52. Luiz D, Faragher B, Barnard A, Knoesen N, Kotras N, Burns L, et al. Griffiths mental developmental scales – extended revised. Oxford: Hogrefe; 2006.
53. Branco M, Mimoso G. Consenso clínico da Sociedade Portuguesa de Neonatologia – Limite da viabilidade [consultado em 25 de novembro de 2015]. Disponível em: <http://www.lusoneatologia.com>
54. Seri I, Evans J. Limits of viability: Definition of the gray zone. *J Perinatol* 2008;28:S4-8.
55. Vohr B, Wright L, Hack M, Aylward G, Hirtz D. Follow-up care of high-risk infants. *Pediatrics* 2004;114:1377-97.
56. Latal-Hajnal B, von Siebenthal K, Kovari H, Bucher HU, Largo HL. Postnatal growth in VLBW infants: Significant association with neurodevelopmental outcome. *J Pediatr* 2003;143:163-70.
57. Hernández González N, Salas Hernández S, García Pérez G, Roche Herrero C, Pérez Rodríguez J, Omeãca Teres F, et al. Morbilidad a los dos años de edad em niños con un peso al nacimiento menor de 1500g. *An Pediatr* 2005;62:320-7.
58. Als H. Newborn individualized developmental care and assessment program (NIDCAP): New frontier for neonatal and perinatal medicine. *J Neonatal Perinatal Med* 2009;2:135-47.
59. Drotar D, Hack M, Taylor HG, Schluchter M, Andreias L, Klein N. The impact of extremely low birth weight on the families of school-aged children. *Pediatrics* 2006;117:2006-13.
60. Ment LR, Vohr B, Allan W, Kats KH, Schneider KC, Westerveld M, et al. Change in cognitive function over time in very low birth weight infants. *JAMA* 2003;389:705-11.