



**Fundação Oswaldo Cruz  
Instituto Fernandes Figueira  
Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher**

**Prematuros de muito baixo peso ao nascer – um estudo sobre seu desenvolvimento cognitivo na idade escolar e fatores associados**

**Maura Calixto Cecherelli de Rodrigues**

**Rio de Janeiro**

**Março de 2011**



**Fundação Oswaldo Cruz  
Instituto Fernandes Figueira  
Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher**

**Prematuros de muito baixo peso ao nascer – um estudo sobre seu desenvolvimento cognitivo na idade escolar e fatores associados**

**Maura Calixto Cecherelli de Rodrigues**

Tese apresentada à Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutora em Ciências de Saúde.

**Orientadora: Profa Dra Rosane Reis de Mello**

**Rio de Janeiro**

**Março, 2011**

**FICHA CATALOGRÁFICA NA FONTE  
INSTITUTO DE COMUNICAÇÃO E INFORMAÇÃO  
CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA EM SAÚDE**

R696 Rodrigues, Maura Calixto Cecherelli de  
Prematuros de muito baixo peso ao nascer – um estudo sobre seu desenvolvimento cognitivo na idade escolar e fatores associados/Maura Calixto Cecherelli de Rodrigues. – 2011.  
160 f.; il.; tab.

Tese (Doutorado em Saúde da Criança e da Mulher) – Instituto Fernandes Figueira, Rio de Janeiro, 2011.

Orientador: Rosane Reis de Mello

Bibliografia: f. 125 - 146

1. Prematuro. 2. Muito baixo peso ao nascer. 3. Cognição. 4. Fatores de risco. I. Título.

CDD - 22ª ed. 618.92011

## **Dedicatória**

**À minha família, em especial minha filha Walkyria, meu esposo Ricardo e minha mãe Marly, que me possibilitam uma existência “normal” e equilibrada, não exclusivamente dedicada ao trabalho e aos estudos, eu os agradeço de coração**

**Aos pediatras que trabalham cotidianamente com suas (e nossas) crianças e seu desenvolvimento, auxiliando-os em suas conquistas e aquisições evolutivas e vibrando com suas vitórias, meu mais profundo respeito**

## **Agradecimentos**

À Profª Drª Rosane Reis de Mello, minha orientadora, sempre presente e atenta, pela generosidade em compartilhar, pela parceria prazerosa na busca de melhores perspectivas para nossas crianças, com competência e ética, agradeço por tudo

À Profª Drª Kátia Silveira da Silva, obrigada pela expertise epidemiológica na elaboração dos artigos desta tese, possibilitando visitar um olhar diferente do que o pediatra normalmente detém e sempre com muito bom humor

À Profª Drª Denise Streit Morsch e à Profª Drª Maria Amélia Sayeg Porto, profissionais imprescindíveis no nosso cenário de assistência e pesquisa no seguimento de recém-nascidos de alto risco, meu muito obrigada por terem aceito o convite para compor a banca prévia desta defesa de tese

À Profª Drª Márcia Lázaro de Carvalho, que muito me honrou aceitando o convite para banca prévia desta defesa de tese

Às psicólogas Juliana Delamonica e Ana Beatriz Reis, parceiras profissionais dedicadas e fundamentais neste ambulatório de seguimento de recém-nascidos de risco

Aos professores do curso de Doutorado pelo valioso aprendizado

Aos funcionários da Secretaria Acadêmica e da Biblioteca do Instituto Fernandes Figueira pelo apoio constante

## **Abreviaturas / Siglas**

DBP: displasia broncopulmonar

DP: desvio padrão

ENE: exame neuroevolutivo

IC: intervalo de confiança

HIC: hemorragia intracraniana

HIV: hemorragia intraventricular

MBPN: muito baixo peso ao nascer

NEC: enterocolite necrotizante

OMS: Organização Mundial de Saúde

OR: *odds ratio* (razão de chances)

PCA: persistência do canal arterial

PIG: pequeno para idade gestacional

QI: quociente de inteligência

USTF: ultrassonografia transfontanela

## **Resumo**

As crianças nascidas prematuras de muito baixo peso apresentam maior incidência de alterações cognitivas na idade escolar quando comparadas aos nascidos a termo, as quais se estendem à adolescência e ao adulto jovem, podendo comprometer sua realização acadêmica, qualidade de vida e inclusão social e onerando o estado e a sociedade. Fatores sócio-econômicos também são reconhecidamente capazes de afetar adversamente o desenvolvimento intelectual infantil em nascidos em quaisquer idades gestacionais.

O presente estudo objetiva investigar em uma população de crianças nascidas pré-termo e com peso inferior a 1500g e desfavorecidas sócio-economicamente, quais aspectos biológicos e sócio-econômicos se associam à alteração cognitiva. Pretende-se, assim, também verificar o desenvolvimento cognitivo à idade escolar desta coorte.

Partindo-se do pressuposto de que fatores biológicos e ambientais são capazes de influenciar o desenvolvimento cognitivo ao longo da vida destas crianças, agindo muitas vezes simultaneamente, se inter-relacionando e se relacionando direta ou indiretamente ao desfecho (alteração cognitiva), uma coorte de 65 crianças foi acompanhada longitudinalmente e avaliada cognitivamente na idade entre 6 e 8 anos através da Escala de Inteligência Wechsler para Crianças-Terceira Edição.

Um modelo de análise hierarquizado foi escolhido para investigar a associação entre fatores de risco biológicos e sócio-econômicos e o desfecho (alteração cognitiva). Estes fatores foram agrupados em níveis de influência: distal, intermediário I e II e proximal, de acordo com a plausibilidade biológica e resultados observados na literatura.

Foi proposto e construído um modelo teórico de fatores de risco para alteração cognitiva nesta população de alto risco e, em seguida, este modelo foi aplicado a esta população.

Os resultados mostraram a escolaridade materna, o número de consultas realizadas pela

mãe no pré-natal e o sexo masculino associados significativamente ao desfecho (alteração cognitiva). O tempo de amamentação apresentou significância estatística limítrofe e variáveis biológicas como a displasia broncopulmonar e a hemorragia intracraniana perderam sua significância ao longo do modelo hierarquizado.

Sugere-se maior atenção a estes aspectos que se mostraram significativamente associados à alteração cognitiva nesta coorte de prematuros de muito baixo peso ao nascer em idade escolar desde a internação em unidade neonatal até o seguimento ambulatorial destas crianças, tentando-se atuar multiprofissionalmente e com apoio adequado de políticas públicas de saúde, tanto preventivamente quanto tratando o mais precocemente possível.

## **Abstract**

Children born prematurely with very low birthweight have a higher incidence of cognitive impairment at school age compared to those born at term which extends through adolescence and young adulthood, and may compromise their academic achievement, quality of life and social inclusion and onerating the State and society. Socioeconomic factors are also known to be able to adversely affect the intellectual development in children born at any gestational age. This study aims to investigate in a population of very low birth weight preterm children and socioeconomically disadvantaged, which aspects of biological and socioeconomic factors are associated with cognitive impairment at school age. Therefore it is also intended check the cognitive development of this cohort.

Starting from the assumption that biological and environmental factors can influence cognitive development over the life of these children, and most of the time they can act simultaneously being inter-related and related directly or indirectly to the outcome (cognitive impairment), a cohort of 65 children were followed longitudinally and assessed cognitively at age between 6 and 8 years old through the Wechsler Intelligence Scale for Children-Third Edition. A hierarchical model of analysis was chosen to investigate the association between biological risk factors and socioeconomic factors and the outcome (cognitive impairment). These factors were grouped into levels of influence: distal, intermediate I and II, proximal according to the biological plausibility and results in the literature. A theoretical model of risk factors for cognitive impairment in this high risk population was proposed and built and then this model has been applied to this population. The results showed the maternal education, number of visits by the mother during the prenatal and male sex were significantly associated with the outcome (cognitive impairment). The duration of breastfeeding showed borderline statistical significance and biological variables such as bronchopulmonary dysplasia and intracranial hemorrhage have lost their significance over the hierarchical model. More attention is suggested to these aspects that were significantly associated with cognitive impairment at school age in this cohort of very low birthweight preterm children since admission to the neonatal unit until the follow-up of these children, trying to work with a multi-professional team and appropriate public health policies support, both preventive and treating children as early as possible.

**SUMÁRIO** .....Página

**Apresentação**

**Capítulo I**

**I.1. Introdução e justificativa** ----- 16

**I.2. Referenciais teóricos** ----- 19

**I.2.1. Prematuridade** ----- 20

**I.2.1.1. Aspectos históricos** ----- 20

**I.2.1.2. Mortalidade e morbidade relacionada à prematuridade** ----- 22

**I.2.2. Desenvolvimento infantil**

**I.2.2.1. Conceitos**..... 24

**1.2.2.2 Crescimento e desenvolvimento cerebrais**..... 27

**I.2.2.3. Desenvolvimento cognitivo**..... 30

**I.2.3.3.1. Conceitos**..... 30

**I.2.3.3.2. Teoria da Epistemologia Genética de Piaget**..... 31

**I.2.3.3.3. Instrumentos de avaliação do desenvolvimento cognitivo**..... 35

**I.2.3.3.4. Escala de Inteligência Wechsler para Crianças – Terceira Edição**... 37

**I.2.2.4. Desenvolvimento cognitivo na criança nascida pré-termo**..... 40

**I.2.2.4.1. Fatores associados**..... 40

**I.2.2.4.1.1. Fatores biológicos**..... 42

**I.2.2.4.1.2. Fatores ambientais**..... 53

**I.2.2.4.2. Estudos de imagens cerebrais na criança nascida pré-termo**..... 58

### **I.2.2.4.3. Prognóstico: impactos das alterações do desenvolvimento**

**cognitivo no desempenho acadêmico e escolar na criança nascida pré-termo..61**

## **Capítulo II**

**II.1. Objetivos.....64**

**II.2. Hipótese.....65**

**II.3. Aspectos éticos.....65**

## **Capítulo III –Artigos**

**III.1- Artigo 1- Desenvolvimento cognitivo e desempenho escolar de uma coorte de prematuros de muito baixo peso ao nascer à idade escolar: proposta de modelo hierarquizado para investigação de seus fatores de risco.**

**III.1.1. Resumo.....66**

**III.1.2. Abstract.....67**

**III.1.3. Introdução.....67**

**III.1.4. Revisão da literatura.....70**

**III.1.5. Aplicação do modelo hierarquizado ao desenvolvimento cognitivo de prematuros de muito baixo peso ao nascer ..... 71**

**III.1.6. Discussão.....80**

**III.1.7. Referências bibliográficas.....85**

**III.2- Artigo 2- Fatores de risco para alteração no desenvolvimento cognitivo de uma coorte de prematuros de muito baixo peso ao nascer em idade escolar – aplicação de proposta de modelo hierarquizado**

<b>III.2.1.</b> Resumo.....	93
<b>III.2.2.</b> Abstract.....	94
<b>III.2.3.</b> Introdução.....	94
<b>III.2.4.</b> Materiais e métodos.....	95
<b>III.2.5.</b> Resultados.....	99
<b>III.2.6.</b> Discussão.....	102
<b>III.2.7.</b> Conclusão.....	111
<b>III.2.8.</b> Referências bibliográficas.....	111

## Capítulo IV

<b>IV.1. Considerações finais.....</b>	120
--	-----

## Capítulo V

<b>V.1. Referências bibliográficas.....</b>	125
---	-----

### V.2. Apêndices

<b>V.2.1.</b> Fluxograma da população de estudo.....	147
<b>V.2.2.</b> Tabela de resultados complementares: Comparação das <b>proporções</b> entre as <b>características dos recém-nascidos</b> da população participante do estudo e do grupo de perdas.....	148
<b>V.2.3.</b> Tabela de resultados complementares: Comparação de <b>médias</b> entre as <b>características dos recém-nascidos</b> pertencentes à população participante do estudo e o grupo de perdas.....	150
<b>V.2.4.</b> Tabela de resultados complementares: Comparação de <b>proporção</b> entre as <b>características sócio-demográficas e maternas</b> da população pertencente ao estudo e o grupo de perdas.....	152.
<b>V.2.5.</b> Tabela de resultados complementares: Comparação de <b>médias</b> das <b>características maternas e socioeconômicas</b> entre a população de estudo e o grupo de perdas.....	153

<b>V.2.6.</b> Tabela de resultados complementares: resultados de neurodesenvolvimento quando da avaliação cognitiva (idade média de 8 anos) da população de estudo (n=65).....	154
<b>V.2.7.</b> Tabela de percentuais de alteração do escore cognitivo obtido na escala WISC-III em relação aos extratos ponderais da população de estudo.....	155
<b>V.2.8.</b> Tabela de percentuais de alterações do escore obtido na escala WISC-III em relação ao sexo na população de estudo.....	156
<b>V.2.9.</b> Tabela de percentuais de alteração do escore obtido na escala WISC-III em relação às variáveis hemorragia intracraniana (HIC) e displasia broncopulmonar (DBP) na população de estudo.....	157
<b>V.2.10.</b> Termo de consentimento livre e esclarecido.....	158

## Lista de Figuras

I. Figura 1: Modelo hierarquizado para o desenvolvimento cognitivo de prematuros de muito baixo peso ao nascer (MBPN):	
artigo 1 – modelo teórico.....	92
II. Figura 1: Modelo hierarquizado para o desenvolvimento cognitivo de prematuros de muito baixo peso ao nascer (MBPN):	
artigo 2– modelo aplicado.....	115

## Lista de quadros e tabelas

1. Quadro 1: Escala WISC-III: pontuação e respectiva categoria.....	39
2. Quadro 2: Definição de displasia broncopulmonar (DBP) – critérios diagnósticos.....	48
3. Tabela 1: Características socioeconômicas (nível distal) e razões de chance não ajustadas para alteração cognitiva de crianças nascidas prematuras de muito baixo peso ao nascer em idade escolar – RJ.....	116
4. Tabela 2: Variáveis do nível intermediário 1 e 2 quanto a frequência, médias e razões de chances não ajustadas em relação ao desfecho alteração cognitiva.....	117
5. Tabela 3: Características de saúde, de tratamento fisioterápico e fonoaudiológico e de escolaridade (nível proximal) e razões de chances não ajustadas para alteração cognitiva.....	118
6. Tabela 4: Regressão logística hierarquizada dos fatores determinantes de alteração cognitiva em idade escolar das crianças nascidas prematuras de muito baixo peso entre 1998 e 2000 – RJ.....	119

## **Apresentação**

O objetivo da presente tese foi verificar o desenvolvimento cognitivo em idade escolar (6-8 anos) em uma coorte de prematuros de muito baixo peso ao nascer e investigar a associação de alteração cognitiva com fatores biológicos e sócio-demográficos.

No capítulo I, constam a Introdução, Justificativa e os Referenciais Teóricos que alicerçaram este estudo.

Apresenta uma visita à Prematuridade, abordando brevemente seus Aspectos Históricos e, em seguida, comentando a Mortalidade e a Morbidade relacionadas à prematuridade.

Segue inserindo o Desenvolvimento Infantil, com seus possíveis Conceitos, a questão do Crescimento e Desenvolvimento Cerebrais, o Desenvolvimento Cognitivo especificamente e o Desenvolvimento Cognitivo em Crianças Pré-termo. No item do Desenvolvimento Cognitivo, são revistos Conceitos, a Teoria da Epistemologia Genética de Piaget – importante referencial teórico neste trabalho, Instrumentos de Avaliação do Desenvolvimento Cognitivo e, a Escala de Inteligência Wechsler para Crianças-3ª Edição, utilizada neste estudo. No item Desenvolvimento Cognitivo em Crianças Pré-termo, são contemplados os Fatores Biológicos e Ambientais a ele associados, os Estudos de Imagem Cerebral em crianças prematuras e o Prognóstico com os impactos possíveis no desempenho acadêmico e escolar.

O capítulo II traz os Objetivos do estudo e Hipótese que nos motivaram a realizar este trabalho e os Aspectos Éticos.

O capítulo III apresenta os 2 artigos gerados nesta tese intitulados respectivamente **“Desenvolvimento cognitivo e desempenho escolar de uma coorte de prematuros de muito baixo peso ao nascer à idade escolar: proposta de modelo hierarquizado para investigação de seus fatores de risco”** e **“Fatores de risco para alteração no**

**desenvolvimento cognitivo de uma coorte de prematuros de muito baixo peso ao nascer em idade escolar – aplicação de proposta de modelo hierarquizado”.**

No primeiro artigo, no qual um modelo teórico é **proposto**, tem-se resumo, abstract, introdução, revisão da literatura, metodologia, discussão e referências bibliográficas.

No segundo artigo, no qual o modelo teórico é **aplicado** à coorte em questão, tem-se resumo, abstract, introdução, materiais e métodos, resultados, discussão, conclusão e referências bibliográficas.

O capítulo IV diz respeito às Considerações Finais, que propõem uma pequena reflexão sobre objetivos que motivaram o trabalho, resultados obtidos e sugestões de aplicabilidade destes na assistência e políticas públicas de saúde, perpassando obrigatoriamente pela ênfase da complexidade dos constructos “cognição infantil” e “prematividade/muito baixo peso ao nascer” estudados.

Encerrando a tese, seguem as Referências Bibliográficas utilizadas em todos os itens constitutivos da mesma, incluindo-se os artigos.

## **Capítulo I**

### **I.1. Introdução e Justificativa**

No Brasil, segundo dados disponibilizados pelo Ministério da Saúde (MS/SVS/DASIS, 2006) de um total de 2.944.928 nascidos vivos, 1,25% nasceram com peso inferior a 1500g. No município do Rio de Janeiro, do total de nascimentos 1,70% eram de muito baixo peso. Em 2007, no município do Rio de Janeiro, dos nascidos vivos 1.345 tinham peso inferior a 1500g (1,62%), sendo que 611 destes nasceram com peso inferior a 1000g. Silveira e colaboradores (2008) verificaram a partir de revisão de estudos de base populacional que há um aumento no número de nascimentos prematuros no Brasil, com tendência crescente da prevalência de prematuridade nas regiões Sul e Sudeste a partir da década de 1990, embora dados do Sistema de Informações de Nascidos Vivos não corroborem este aumento.

A população de prematuros de muito baixo peso ao nascer configura-se de alto risco para alterações no neurodesenvolvimento e necessitará de cuidados específicos e de alto custo para sobreviver e posteriormente podem necessitá-los para alcançar e manter uma boa qualidade de vida (Costeloe, 2006).

Os adventos tecnológicos em meados e no final dos anos 90, particularmente os esteróides antenatais e o surfactante pós-natal, aumentaram a sobrevivência dos prematuros de muito baixo peso ao nascer, entretanto, morbidades como a displasia broncopulmonar (DBP) e a hemorragia intracraniana permaneceram estáveis ou até aumentaram de incidência (Hack e Fanaroff, 2000). Diferenças significativas no desenvolvimento cognitivo entre estas crianças nascidas muito prematuramente e os nascidos a termo continuam se apresentando como uma questão preocupante para a

equipe de saúde, pais e sociedade. As alterações adversas nas habilidades intelectuais, compreensão da linguagem, problemas de atenção e hiperatividade representam desafios especialmente nas idades pré-escolar e escolar e têm sua incidência aumentada quanto menor o peso ao nascer e maiores os fatores de risco biológicos como a DBP e a hemorragia intracraniana (Hanke et al, 2003).

Recentemente, fatores sociais têm sido progressivamente associados ao posterior desenvolvimento cognitivo destes bebês de alto risco. Ao que indica a literatura, a interação entre os diversos fatores biológicos e ambientais resultaria em diferentes desfechos cognitivos no contexto da prematuridade (Chaudari et al, 2005).

Os déficits cognitivos de forma geral na pré-escolaridade são o maior responsável pelos déficits acadêmicos na pré-adolescência e adolescência (Breslau et al, 2004). Estas seqüelas ditas “menores” são as mais comuns em menores extratos ponderais desta população de alto risco (Marlow et al, 2005) e podem se estender à idade de adulto jovem (Hack et al, 2002), interferindo no ciclo de inclusão social e formação da cidadania.

A maioria dos sobreviventes de muito baixo peso ao nascer tem acesso ao modelo escolar dominante, pelo menos em sociedades de países mais desenvolvidos (Abernethy et al, 2002). Portanto, os resultados escolares são crescentemente importantes também para as escolas e planos educacionais (Bhutta et al, 2002).

Avaliar o prognóstico de longo prazo desta população egressa das Unidades de Terapia Intensiva Neonatais é uma estratégia para melhorar os cuidados neonatais

(Schmidt, 2006). Além disto, o seguimento longitudinal destes bebês é capaz de fornecer informações críticas que auxiliem no planejamento de ações e decisões da equipe de saúde e pais (Allen, 2002; Vohr e Allen, 2005), assim como alocação de recursos, a fim de garantir adequadas assistências ante, neo e pós-natais.

No nosso meio, são poucos os estudos de seguimento dos bebês prematuros, principalmente os de menor idade gestacional e peso ao nascer (Linhares et al, 2005; Mello et al, 2004; do Espírito Santo et al, 2009) e também existem poucas informações sobre os resultados a médio e longo prazos dos pacientes pertencentes ao grupo da “nova displasia broncopulmonar”, nascidos a partir da introdução dos surfactantes e novas técnicas de assistência respiratória.

Existe a necessidade de se obterem dados com boa qualidade em relação aos indicadores de morbidade das coortes de prematuros, e também aos fatores de risco e de proteção.

O Instituto Fernandes Figueira é um hospital terciário que se constitui em referência para a assistência ao recém-nascido de alto risco. O Departamento de Neonatologia conta com o Ambulatório de Seguimento de bebês de risco que funciona há mais de vinte e cinco anos. Os recém-nascidos oriundos da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, principalmente os prematuros nascidos com peso inferior a 1500g, são acompanhados até a idade escolar na tentativa de identificar alterações em seu desenvolvimento, como alterações cognitivas e dificuldades escolares acadêmicas e comportamentais, para que intervenções possam ser iniciadas na tentativa de inclusão real destas crianças em suas famílias, na escola e na sociedade, como cidadãos

produtivos e saudáveis. As dificuldades para intervir junto a estas crianças são abrangentes e de diversas ordens, mas devem ser feitas o mais precocemente possível sempre, haja vista o caráter decrescente da plasticidade cerebral. Estas dificuldades envolvem desde recursos humanos a recursos tecnológicos avançados, perpassando obrigatoriamente pelas dificuldades econômicas e sociais destas famílias, o que dificulta aderência ao seguimento, orientação e intervenção e tratamento destas crianças. A necessidade de acompanhamento ambulatorial multiprofissional e interdisciplinar torna a questão ainda mais complexa não só para as famílias que têm que se deslocar com frequência de suas casas para instituições e unidades de saúde e se adaptar a diferentes profissionais, mas também para a própria equipe de saúde, a qual deve conduzir o seguimento dialogando com seus pares e aplicando conhecimentos adquiridos ao longo da evolução da ciência e da Medicina Baseada em Evidências, contextualizando-os às diversas realidades das crianças e respectivas famílias assistidas.

Neste cenário, torna-se importante, portanto, verificar que crianças neste grupo populacional de alto risco, necessitam de uma maior atenção por poder desenvolver transtornos em seu desenvolvimento, os quais, por sua vez, poderiam colocá-las à margem da sociedade em que vivem. No presente trabalho, tentar-se-á identificar os fatores biológicos neonatais e econômico-sociais que podem influenciar direta ou indiretamente o desenvolvimento cognitivo desta coorte de crianças nascidas com peso inferior a 1500g, traçando, assim, também um perfil do desenvolvimento cognitivo desta população.

## **I.2. Referenciais teóricos**

## **I.2.1. Prematuridade**

### **1.2.1. 1. Aspectos históricos**

A **pediatria**, como medicina voltada para as crianças, é uma especialidade surgida no século XX, sendo a **neonatologia** uma área de atuação ainda mais recente. A prematuridade foi reconhecida por Budin no início do século XX (1902), o qual utilizou o termo **premature** para as crianças nascidas antes do final da gestação, principalmente antes de 252 dias (36 semanas) (Anctil et al, 1964). Atualmente, a Organização Mundial de Saúde (OMS) considera prematura a criança com menos de 37 semanas de gestação. Entretanto, a despeito do reconhecimento da prematuridade, somente na década de 1960 surgiram os **cuidados intensivos** aplicados ao período neonatal, os quais viriam a salvar as vidas dos bebês prematuros. As unidades de terapia intensiva neonatal, à semelhança do que conhecemos hoje, surgiram na década de 1970 e 80, contribuindo para a diminuição das taxas de mortalidade neonatal. O advento de **tecnologias** como a ventilação mecânica e o surfactante na área neonatal e o uso de corticosteróides na obstetrícia e perinatologia revolucionou a sobrevivência de seres anteriormente inviáveis devido à prematuridade. Houve, assim, ao final da década de 1990, um significativo **aumento na sobrevivência** dos recém-nascidos prematuros, alcançando em países desenvolvidos como os Estados Unidos uma taxa de sobrevivência de 45 e 85% para os nascidos entre 500 e 749g e 750 e 1000g respectivamente (Horbar et al, 2002). No Brasil, observou-se uma prevalência da prematuridade variando de 3,4 a 15% nas regiões sul e sudeste entre 1978 e 2004, tendendo ao crescimento a partir dos anos de 1990 (Silveira et al, 2008).

O conceito de **viabilidade fetal** encontra-se em permanente mudança e atualmente se admite que bebês com idade gestacional a partir de 24 semanas ou peso igual ou superior a 500g sejam viáveis (Hack et al, 1996).

Na medida em que mais prematuros sobrevivem, uma questão que vem se tornando progressivamente importante é a **qualidade de vida** destas crianças nos primeiros anos da infância, durante a vida pré-escolar e escolar, adolescência e no período adulto. Os prematuros, particularmente os de menor peso ao nascer, são crianças de maior risco para **problemas de crescimento e desenvolvimento**, particularmente neurodesenvolvimento, conforme aponta a literatura (Rodrigues et al, 2006; Rugolo, 2005). As taxas de problemas no neurodesenvolvimento não têm exibido alterações significativas nos últimos anos, mantendo índices elevados de seqüelas para os nascidos com peso inferior a 1000g, particularmente para os nascidos com idade gestacional igual ou inferior a 25 semanas (Hack e Fanaroff, 2000; Vohr et al, 2000; Wood et al, 2003). Impôs-se, assim, a necessidade de seu **seguimento ambulatorial** em médio e longo prazo a fim de identificar alterações em seu desenvolvimento e possíveis intervenções. Associado a crescentes e cada vez mais sofisticados **métodos de imagem** para identificação de fatores de risco perinatais, o seguimento do neurodesenvolvimento de prematuros egressos das unidades neonatais oferece uma possibilidade de maior compreensão do desenvolvimento do cérebro destes bebês e crianças, suas possíveis injúrias e adaptações, podendo auxiliar no desenvolvimento de estratégias nos cuidados prestados a estes bebês mais vulneráveis biologicamente (Allen, 2008).

A **intervenção precoce**, entendida como o estímulo adequado do desenvolvimento neuropsicomotor mesmo na ausência de seqüelas neurológicas evidentes e/ou o pronto tratamento de alterações neuropsicomotoras quando do diagnóstico, nesta população de alto risco, ainda necessita de mais estudos que comprovem sua eficácia sustentada, especialmente no que se refere a ganhos cognitivos, mas dada a sua plausibilidade fisiopatológica, é contemporaneamente entendida como necessária e benéfica (Magalhães et al, 2003).

Portanto, a **pesquisa** dos desfechos de neurodesenvolvimento dos pré-termos constitui-se no cenário atual um componente crítico da unidade de tratamento intensivo, propiciando a descoberta de novas estratégias de tratamento, verificação de fatores protetores e inovações tecnológicas (Allen, 2002).

#### **I.2.1.2. Mortalidade e morbidade relacionadas à prematuridade**

Recém-nascidos de peso cada vez menor sobrevivem graças a constantes evoluções tecnológicas na área da perinatologia. Prematuros de muito baixo peso ao nascer (peso de nascimento inferior a 1500g) exibem índices de sobrevida próximos a 80% e aqueles nascidos com pesos inferiores a 1000g mostram uma tendência evidente ao **aumento progressivo da sobrevida**, aproximando-se dos 50% (Tsou e Tsao, 2003). Em alguns centros, a mortalidade vem decrescendo de 76% na década de 80 para 30% nos anos de 1990 para os prematuros extremos com idade gestacional inferior a 27 semanas (Stoelhorst et al, 2005).

**Incapacidades sensorineurais maiores** como paralisia cerebral (disfunção neuromotora), cegueira ou visão subnormal, e surdez podem se apresentar como seqüelas na população de prematuros de muito baixo peso ao nascer, em incidências diversas a depender do país ou região de nascimento do neonato, refletindo em parte os diferentes cuidados prestados no período perinatal (Doyle, 2001). Estas seqüelas neurossensoriais graves são detectadas em 6 a 20% dos prematuros de extremo baixo peso ao nascer, sendo sua frequência inversamente proporcional à idade gestacional, podendo atingir 30% ou mais dos pré-termos com idades gestacionais entre 23 e 25 semanas (Rugolo, 2005). Em um dos estudos prospectivos mais extensos e de maior número amostral com esta população de alto risco e realizado no Reino Unido e na Irlanda – o estudo EPICure – 13% dos neonatos com idade gestacional inferior a 26

semanas apresentavam paralisia cerebral aos 6 anos de idade e 13% tinham alguma deterioração sensorial grave. A seqüela mais comum, entretanto, foi a “**deterioração**” **cognitiva**: o coeficiente de inteligência (QI) médio foi de 82 (DP=19), sendo que 21% das crianças exibiam um QI mais que 3 desvios-padrão abaixo do grupo controle (Costeloe, 2006).

As crianças nascidas prematuras e com muito baixo peso (peso inferior a 1500g) estão em maior risco para distúrbios de alta prevalência e baixa gravidade relativos à função do sistema nervoso central e que repercutem como **problemas escolares** e de **comportamento** (Aylward, 2002). Vários pesquisadores observaram que sua avaliação cognitiva apresenta **médias de coeficiente de inteligência significativamente inferiores** às das crianças nascidas a termo (Bhutta et al, 2002; Zomignani et al, 2009).

As **alterações cognitivas** são as predominantes no extrato ponderal de extremo baixo peso (peso de nascimento inferior a 1000g) quando comparadas a outros domínios avaliados (neuromotor, auditivo e visual) (Marlow et al, 2005) e contribuem largamente para **dificuldades específicas de aprendizagem** identificadas na faixa etária escolar (Breslau et al, 2004). Os prematuros de muito baixo peso ao nascer apresentam maior risco de evoluir com transtornos de aprendizagem quando comparados aos nascidos a termo e o acometimento de múltiplos domínios acadêmicos é o padrão mais encontrado, com destaque para a área de matemática (Rodrigues et al, 2006).

O prognóstico de desenvolvimento na população de prematuros de muito baixo peso deve ser interpretado com cautela à luz de limitações metodológicas próprias de estudos longitudinais. De forma sintética, se poderia dizer que na idade escolar as esferas mais atingidas são o desempenho cognitivo, o comportamento e questões associados ao neurodesenvolvimento como incoordenação motora fina, distúrbios neurológicos sutis, deficiência visual ou auditiva e alteração na percepção visual-espacial, os quais podem

influenciar a performance escolar, ocasionar maiores índices de repetência, necessidade de educação especial ou assistência acadêmica especial e evasão escolar, com possível prejuízo à auto-estima e vida social destas crianças (Rodrigues et al, 2006; Rugolo, 2005).

## **I.2.2. Desenvolvimento infantil**

### **I.2.2.1. Conceitos**

O termo desenvolvimento conota um processo progressivo e extremamente complexo de crescimento e aumento das capacidades de compreensão, assim como a aquisição de novas habilidades e respostas mais sofisticadas e evoluções no comportamento, o qual pode ser – de maneiras diversas e complementares – mensurado. Esta **mensuração** é possível desde que seja entendida como parte de um contexto global, no qual as diversas áreas de desenvolvimento podem estar sendo analisadas separadamente, mas se inter-relacionam. Até hoje, os procedimentos de avaliação do desenvolvimento implicam usualmente em observação objetiva e subjetiva e aplicação de escalas (Holt, 1991).

Para que o desenvolvimento ocorra normalmente, a criança necessitará de um **sistema nervoso íntegro** que funcione normalmente, e de um ambiente que lhe forneça uma adequada **nutrição** em todos os estágios de desenvolvimento, desde a concepção, passando pela gestação, pelo nascimento e ulterior crescimento e desenvolvimento; assim como oportunidades para aprender e agir, desafios e recompensas, ou seja, **estímulos** (Holt, 1991). O pressuposto do ambiente normal e rico em experiências sensoriais para que o cérebro se desenvolva plenamente é consensual na literatura,

assim como a **privação** pode levar a prejuízos nesse desenvolvimento (Piovesana e Gonçalves, 2006). Também já se comprovou através de estudo em humanos que durante a fase de desenvolvimento do cérebro, este é mais suscetível aos efeitos e danos da privação sensorial, embora se recupere mais facilmente de uma lesão do que quando maduro (idem).

O **conceito de risco** ao desenvolvimento deve ser entendido na sua essência como uma **probabilidade estatística** e não determinista de um desfecho, ou seja, que necessariamente este desenvolvimento seja afetado (Horowitz, 1992). Sarue e colaboradores (1984) já o tinham definido sob uma ótica prática de cuidados preventivos como “a maior probabilidade de um indivíduo ou grupo de pessoas sofrerem algum dano à sua saúde no futuro”. O risco para o desenvolvimento do indivíduo se encontra associado a condições multifatoriais (genéticas, sociais, psicológicas) e específicas ao organismo e ao contexto, particularmente a falta e/ou excesso de estimulação da criança (Piovesana e Gonçalves, 2006). O contexto familiar (história dos pais, dinâmica familiar) e ambiental (nível sócio-econômico, suporte social, educação, contexto cultural) e os fatores intrínsecos do indivíduo (componentes biológicos, temperamento e sintomas) podem se traduzir em riscos para o desenvolvimento, embora a relação entre o desenvolvimento da criança e o do adulto não se processe linearmente e alterações no desenvolvimento não obrigatoriamente repercutam em desordens na idade adulta (Santa Maria-Mengel e Linhares, 2007).

A **ciência do desenvolvimento** tem se provado eminentemente interdisciplinar e tem gerado conhecimentos que nos permitem vislumbrar os **conceitos centrais** relacionados ao **desenvolvimento infantil**. Sabe-se que o desenvolvimento é moldado a partir de uma contínua interação entre biologia e experiência; que a cultura é capaz de influenciar todo aspecto do desenvolvimento humano a partir de crenças e práticas que permitem ao

indivíduo se adaptar a novas situações; que o amadurecimento da auto-regulação determina padrões posteriores de comportamento; que a criança é sujeito ativo e participante de seu próprio processo de desenvolvimento; e que as relações humanas são pedras angulares constitutivas deste desenvolvimento. Muitas vezes a amplitude de variações no desenvolvimento, deixa dúvidas do que seria uma variação normal ou um atraso maturacional de um distúrbio transitório ou mesmo uma deterioração persistente. O desenvolvimento das crianças evolui com continuidades e descontinuidades, como uma série de transições. Nesta evolução, fontes de **vulnerabilidade** e de **resiliência** irão moldar o desenvolvimento. O tempo no qual as crianças são expostas precocemente a experiências diversas importa, mas de qualquer forma a criança em desenvolvimento permanece vulnerável a riscos e aberta a influências protetoras ao longo dos primeiros anos de sua vida até a idade adulta. Portanto, o curso do desenvolvimento pode ser alterado desde os mais precoces anos por intervenções efetivas, capazes de alterar o balanço entre risco e proteção, aumentando as chances a favor de uma melhor adaptação (Shonkoff e Phillips, 2000).

A questão que importa atualmente é como as experiências precoces moldam o desenvolvimento do indivíduo. Para diversos cientistas, o debate quase interminável da importância da natureza (biologicamente falando) e do que a fomenta (ou seja, o ambiente) como se fossem eventos independentes é simplista e cientificamente obsoleto. As questões mais importantes agora remontam a **como o ambiente influencia a expressão dos genes** e como a bagagem genética, combinada com experiências prévias das crianças, afeta suas interações com seus respectivos ambientes durante seus primeiros anos de vida e depois (Shonkoff e Phillips, 2000).

### **I.2.2.2. Crescimento e desenvolvimento cerebrais**

O cérebro é reconhecidamente responsável por muitos aspectos do desenvolvimento humano e seu próprio desenvolvimento depende de uma íntima integração entre fatores biológicos e ambientais ao longo da vida (Shonkoff e Phillips, 2000).

Contemporaneamente, parece mais adequado estudar o desenvolvimento cerebral de acordo com o preconizado pela **neurociência**, focalizando-o nos diversos níveis molecular, celular, sistêmico, comportamental e cognitivo, de forma interdisciplinar e entendendo que todos os níveis ocorrem simultaneamente (Lent, 2001).

O crescimento do cérebro ocasionará o aumento da abóboda craniana, alcançando seu pico por volta de 30 semanas de gestação, seguido de decréscimo regularmente rápido (Tanner, 1990).

O desenvolvimento celular do cérebro segue as etapas de **proliferação, migração, diferenciação, formação dendrítica e conexão sináptica**. Inicialmente, neuroblastos proliferam em várias zonas germinativas nas áreas sub-ependimárias, sub-pia-aracnoidea e peri-ventriculares. Este processo começa precocemente na gestação, no segundo e terceiro trimestres, e está completo antes do nascimento (Tanner, 1990).

A proliferação é seguida pela migração e pela diferenciação funcional, começando no terceiro mês de gestação e continuando até o termo (Tanner, 1990).

Na 10<sup>a</sup> semana de gestação, o córtex cerebral já é identificável e na 26<sup>a</sup> semana já se encontra bem desenvolvido com suas seis camadas (Holt, 1991). As camadas de células nervosas (a substância cinzenta) externamente, e a camada de fibras nervosas (a substância branca) internamente. Inicialmente, as células são pequenas consistindo majoritariamente de núcleo, com poucas e pequenas expansões. Conforme vão se desenvolvendo, crescem axônios e dendritos, aparece proteína no citoplasma e muitos

dos axônios adquirem bainha de mielina isolante (Tanner, 1990).

A **mielinização** inicia-se por volta das vinte e duas semanas de gestação, na medula espinhal, mas é após o nascimento que atinge seu ápice, a partir da atividade máxima da formação da glia (Tanner, 1990). A mielinização do sistema nervoso é condição *sine qua non* para o desenvolvimento motor normal nos primeiros meses de vida, se estendendo até os dois primeiros anos.

Toda essa seqüência ordenada de maturação é primariamente ditada pelo substrato genético. Eventos regressivos como a morte celular programada (apoptose) e eliminação sináptica seletiva continuamente modificam a estrutura cerebral durante o desenvolvimento, intra-uterinamente e após o nascimento (Scher, 1997; Volpe, 2008). As respostas biológicas a fatores ambientais chamada **plasticidade** é capaz de modificar esses processos regressivos, a re-ordenação da conectividade neuronal e da sensibilidade dos receptores e pode ter efeitos profundos nas complexas potencialidades fisiológicas e cognitivas (Scher, 1997).

A **plasticidade cerebral** seria essa capacidade de adaptação funcional e anatômica do cérebro, permitindo modificar seu funcionamento e se reorganizar estruturalmente para compensar mudanças ambientais ou lesionais (Piovesana e Gonçalves, 2006).

A plasticidade do **desenvolvimento** fornece aos organismos a habilidade de mudar de estrutura e função em resposta a sinais ambientais; estas respostas geralmente se dão em **momentos críticos** (“janelas”) e, então, se tornam irreversíveis. Estes períodos críticos são diferentes para as diversas áreas cerebrais e para as diferentes modalidades (Kass e Jain, 2000). A plasticidade permite uma gama de fenótipos possíveis que se desenvolvem a partir de um único genótipo em resposta ao ambiente (Gluckman e Hanson, 2004). Durante o desenvolvimento, o sistema nervoso central é extremamente plástico, ao contrário do cérebro maduro, o qual apresenta plasticidade limitada. As

sinapses neuronais, entretanto, são plásticas e podem ser modificadas durante toda a vida, o que traz implicações para o processo de aprendizagem e armazenagem de novos conhecimentos (Piovesana e Gonçalves, 2006).

O padrão normal das conexões celulares depende da atividade neuronal do cérebro em desenvolvimento a qual pode ser alterada por experiências sensoriais e atos motores. A força das conexões internas, os padrões de representação cortical ou as propriedades morfológicas e funcionais dos neurônios devem estar em permanente troca configurando o fenômeno da plasticidade cortical (Piovesana e Gonçalves, 2006).

Evidenciam-se hoje pelo menos **quatro formas possíveis de plasticidade funcional**: a adaptação de áreas homólogas (contra-laterais, por desinibição); plasticidade de modalidades cruzadas (redirecionamento de funções); expansão de mapas somatotópicos (reorganização funcional); e desmascaramento compensatório (desinibição-reorganização funcional) (Piovesana e Gonçalves, 2006).

Seja qual for o mecanismo, o desenvolvimento cerebral baseado em experiências é uma fonte duradoura de plasticidade e adaptabilidade à vida cotidiana (Shonkoff e Phillips, 2000).

### I.2.2.3. Desenvolvimento cognitivo

#### I.2.2.3.1. Conceitos

O desenvolvimento cognitivo pode ser entendido como a aquisição de **habilidades mentais específicas** como atenção, percepção, memória, processo de pensamento, linguagem, entre outras, que oferecem suporte para a utilização de todo o **potencial intelectual** (dos Santos et al, 2009).

São várias as abordagens possíveis para a cognição.

A **abordagem psicogenética de Piaget** traz de forma interacionista uma proposta de aquisição do conhecimento a partir de processos de assimilação e acomodação sucessivos, tanto no plano biológico quanto no intelectual. Piaget ressaltou que a adaptação intelectual ultrapassa em muito a adaptação biológica. Particularmente interessante na teoria de Piaget é o conceito de que **as estruturas cognitivas não são inatas**, ou seja, elas não existem *a priori* e sim são construídas; o funcionamento da inteligência, este sim seria inato (Piaget, 1972).

Outro biólogo, De Ceccaty (1999) propõe que o bebê tendo os substratos biológicos individuais íntegros, a afetividade suportando e apoiando a sua interação com o mundo e um ambiente externo facilitador, consegue alcançar o que chamou de um **saber** e suas **crenças**. O bebê decodifica (traduz) sinais (produzidos pelo mundo interno ou externo) através de uma percepção seletiva e, desta forma, vai progressivamente estabelecendo **conceitos**. O sistema nervoso converte as informações que recebe e as distribui, trata as mensagens e as integra, construindo representações internas coerentes e eficazes, que permitem o **conhecimento** (De Ceccaty, 1999).

Os pais oferecem um significado a estes sinais fazendo com que de meros ruídos eles

passem a um **signo**. Portanto, para dar um significado cognitivo sobre o que vive, o bebê precisa da ajuda de alguém, ele precisa de um cuidador. **O bebê inicialmente não existe por ele mesmo** (Winnicott, 1988). Este cuidador há que precisar, por sua vez, do apoio de uma rede social, cultural e afetiva que lhe permita acreditar em suas competências.

De acordo com uma visão contextualista, como a advogada por Bronfenbrenner, o ponto final do desenvolvimento pode apenas ser descrito em relação a valores, crenças e práticas da cultura estudada em um determinado período histórico. O modelo ecológico de desenvolvimento proposto por Bronfenbrenner situa o desenvolvimento através de processos de interação progressivamente mais complexos entre uma criança ativa e pessoas, objetos e símbolos em seu ambiente mais imediato. A criança é o centro do modelo e ela afeta e é afetada pelos meios nos quais dispense seu tempo, ou seja, sua família, pré-escola e escola, creches, hospitais, vizinhança, locais de diversão, etc. (Bronfenbrenner e Ceci, 1994).

#### **I.2.3.3.2. Teoria da Epistemologia Genética de Piaget**

O conhecimento do qual se apropria o bebê e a criança foi estudado por Jean Piaget, zoólogo e psicólogo, que propôs que todo conhecimento comporta um aspecto de elaboração nova, sendo produzido a partir da **interação** do sujeito cognoscente (que conhece) e o objeto cognoscível (passível de ser conhecido). Desta forma, não se concebe o conhecimento como algo predeterminado nas estruturas internas do indivíduo, já que estas resultam de uma construção efetiva e contínua, nem nos caracteres preexistentes do objeto, pois estes só são conhecidos através da mediação necessária dessas estruturas. Esta é a base da Teoria da Epistemologia Genética de Jean

Piaget (Piaget, 1972).

A elaboração do conhecimento pela criança se dá de forma espontânea e subordinada ao **estágio de desenvolvimento** em que a mesma se encontra, e desta interação advém a aprendizagem (Holt, 1991).

A aprendizagem se constitui, assim, em um processo ativo e construtivo, elaborando-se o conhecimento através do conflito resultante da relação do indivíduo com o meio, a partir das estruturas cognitivas inerentes à pessoa (Piaget, 1976).

Os resultados desse conflito cognitivo são a incorporação de novas experiências em esquemas de assimilação já estruturados internamente – assimilação (quando o conflito acontece em menor escala), ou a ampliação ou modificação dos esquemas de assimilação internos da pessoa (quando o conflito se dá em maior escala) – acomodação. Sucessivas assimilações e acomodações e conseqüentes adaptações, faz com que o conhecimento adquira progressiva complexidade, havendo estados de equilíbrio, qualitativamente diversos, desequilíbrios e “re-equilibrações”. A **equilibração das estruturas cognitivas** se constitui em questão central do desenvolvimento (Piaget, 1976).

Obrigatoriamente, a aquisição do conhecimento perpassa por dois períodos sucessivos: o das ações sensório-motoras anteriores a qualquer linguagem ou toda conceptualização representativa, e o das ações completadas por estas novas propriedades, advindo o pensamento conceptualizado (Piaget, 1972).

O estágio sensório-motor vai até aproximadamente dois anos de idade e se caracteriza por impressões que chegam à criança através dos órgãos dos sentidos, não existindo representações ou imagens mentais neste estágio. Piaget e seus colaboradores descrevem seis sub-estágios: uso de ações reflexas (0-1 mês); desenvolvimento de ações de habituação (1-4 meses); coordenação de ações (4-8 meses); coordenação de esquema

secundário, no qual as experiências prévias são usadas para influenciar ações (8-12 meses); diferenciação de esquema de ação no qual novos caminhos são encontrados pela experimentação (12-18 meses); e internalização do esquema no qual todas as reações precoces se tornam incorporadas como respostas espontâneas automáticas (18 meses em diante) (Holt, 1991).

A **internalização** é o sub-estágio mais complexo do período de **desenvolvimento sensório-motor**. A criança começa a ter consciência da existência independente dos objetos e, em alguma extensão, de sua própria identidade. Estas mudanças são vitais para o desenvolvimento de sua personalidade e relações sociais (Holt, 1991).

O **segundo estágio** vai de aproximadamente **dois a doze anos – operações concretas** – e se caracteriza pelo desenvolvimento da representação e transformação de esquemas, acrescentando as imagens simbólicas às competências intelectuais inicialmente desenvolvidas somente como ações, e, posteriormente, pela capacidade de realizar operações (Piaget, 1972).

No estágio das operações concretas, três períodos evolutivos são identificados. Dos dois aos quatro anos, a criança conhece o mundo através do que vê e sente – sub-estágio da função simbólica (pré-conceptual). Do quarto até o sétimo ano, evolui o pensamento intuitivo, caracterizado pela organização de representações e regulação dessas representações de forma articulada. Nesta fase, a linguagem é uma ferramenta essencial.

O **período de operações concretas propriamente ditas** se inicia aos **seis anos indo até os doze**. A criança começa a reconhecer seus relacionamentos como parte de um todo e é capaz de efetuar operações simples como reunir e acrescentar para adição; tirar, completar e comparar para subtração; reunir parcelas iguais para multiplicação; distribuir em partes iguais para divisão; e também se amplia a capacidade de classificar, seriar e ordenar (Brasil, 1979).

O **primeiro nível dos estágios das operações ‘concretas’** ocorre entre as idades de **7 a 8 anos** e assinala um fato decisivo na elaboração dos instrumentos do conhecimento: as ações interiorizadas ou conceptualizadas com as quais a criança tinha até então que se contentar adquirem o lugar de operações enquanto transformações reversíveis que modificam e conservam variáveis diversas. O que permite essa transição é o progresso das coordenações, vindo as operações de se constituir em sistemas de conjunto ou ‘estruturas’, passíveis de se fecharem e por isso assegurando a necessidade das composições que elas comportam, através das transformações diretas e inversas (Piaget, 1972). Trata-se, portanto, de uma alteração qualitativa essencial. Um exemplo dessa fase é a seriação, no qual a criança busca ordenar por tamanho, percebendo que há um elemento qualquer que será ao mesmo tempo maior que um(ns) e menor que outro(s). Desse momento em diante, em todas as estruturas operatórias, duas propriedades estarão sempre presentes: a transitividade e as conservações. Três momentos são essenciais nessa elaboração operatória: uma abstração refletidora (fornece as ligações de encaixamento e de ordem), uma coordenação nova (que reúne num todo) e uma auto-regulação ou equilibração (permite percorrer o sistema nos dois sentidos: reversibilidade de adição e subtração) garantindo a conservação de cada conjunto. Soma-se a essas evoluções, o início de uma causalidade operatória, a busca de uma explicação causal motivaria a síntese operatória (Piaget, 1972).

O último estágio (doze anos em diante) é o das **operações formais**, no qual são realizadas operações hipotético-dedutivas e abstratas. Os esquemas cognitivos, antes capazes somente de realizar operações concretas, passam a operar de maneira abstrata. Neste período, os problemas ganham uma abordagem sistemática, com formulação de hipóteses e deduções (Piaget, 1972).

### **I.2.3.3.3. Instrumentos de avaliação do desenvolvimento cognitivo**

Partindo-se da abordagem psicométrica da inteligência, têm-se instrumentos utilizados internacionalmente para sua aferição e a própria estrutura da inteligência como objeto particular de estudo. Através da psicometria, buscam-se os fatores explicativos da habilidade intelectual e do desempenho cognitivo (Almeida et al, 2008).

A avaliação do desenvolvimento cognitivo através de escalas e testes instrumentaliza a neuropsicologia permitindo a identificação precoce de alterações cognitivas e comportamentais, as quais podem no futuro interferir no desempenho acadêmico.

Os resultados obtidos através destes testes e escalas espelham os ganhos no desenvolvimento e são capazes de determinar o nível evolutivo específico da criança. É possível ainda através deles mapear qualitativa e quantitativamente áreas cerebrais e suas interligações (Costa et al, 2004).

Inicialmente, os **testes de inteligência** foram introduzidos como ferramentas para se diferenciar o “normal” do “anormal”; somente nas últimas décadas é que estes foram adaptados e aplicados a indivíduos “normais”. Apesar das críticas em relação à sua utilização, os testes de inteligência têm sido utilizados em pesquisas e se mostrado úteis na avaliação do desempenho escolar e acadêmico em indivíduos normais (Neisser, 1996).

A quantificação das capacidades intelectuais tem nas escalas de inteligência Wechsler seu padrão ouro internacional. Essas escalas consistem em uma série de perguntas e respostas padronizadas as quais mensuram o potencial da criança em diversas áreas

intelectuais, incluindo nível de informação geral, interação com o meio ambiente e capacidade de solucionar problemas do dia-a-dia, e contribuindo para avaliação do nível de funcionamento cerebral geral e específico, como a memória e a aprendizagem (Costa et al, 2004).

Como a criança é um indivíduo em formação, o desenvolvimento cerebral tem características próprias dependendo da faixa etária e os testes devem ser elaborados de acordo com esta premissa, levando-se em conta a maturação do cérebro.

Resumidamente eles devem contemplar:

- Organização e desenvolvimento da criança
- Variabilidade de parâmetros de desenvolvimento entre crianças da mesma idade
- Íntima ligação entre desenvolvimento físico e neurológico e surgimento progressivo de funções corticais superiores

(Costa et al, 2004).

É importante salientar que testes e mensurações de áreas diversas do desenvolvimento, incluindo naturalmente a área cognitiva, podem complementar o diagnóstico de uma alteração no desenvolvimento, mas não devem por si só estabelecer o diagnóstico funcional e, menos ainda, etiológico desta. Conforme frisou Holt (1991), diversos questionamentos devem ser feitos em relação a testes. O que a criança tem que executar no teste? Qual a faixa etária abarcada? Qual o tempo de aplicação? Será afetado por incapacidades motoras, visuais ou auditivas? Quão confiável ele é? O que ele diz sobre a criança?

#### **I.2.3.3.4. Escala de Inteligência Wechsler (Teste WISC-III)**

O WISC-III é uma versão da **Escala de Inteligência Wechsler** para Crianças e constitui-se no teste de quociente de inteligência (QI) **individual** mais administrado em crianças e adolescentes de **6 a 16 anos e 11 meses**.

Originalmente desenvolvido em 1949 por David Wechsler, foi revisado em 1974 (WISC-R), 1991 (WISC-III) e 2003 (WISC-IV). Em todas as suas concepções, a construção de cada escala manteve-se fiel ao constructo de inteligência adotado por seu autor: “capacidade conjunta ou global do indivíduo para agir com finalidade, pensar racionalmente e lidar efetivamente com seu meio-ambiente” (Nascimento et al, 2002).

O WISC-III permite, através da realização de muitos tipos de tarefas, observar as dificuldades da criança e suas habilidades, não devendo ser utilizado quando houver deficiência motora significativa (Costa et al, 2004).

Recomenda-se cerca de 90 minutos por encontro do psicólogo, que vai administrar o teste, com a criança, havendo a possibilidade da necessidade de 1 a 2 sessões para sua inteira aplicação, a depender do próprio indivíduo (principalmente de sua motivação e concentração).

É constituído por **13 subtestes** subjetivamente estratificados em 2 grupos: **escala verbal** e **escala de execução**. Doze destes são os mesmos das edições anteriores, o subteste adicionado foi “Procurar Símbolos”, o qual mede a atenção e velocidade de processamento (Wechsler, 2002).

A seguir serão descritos os subtestes da **escala verbal** com as respectivas funções cognitivas observadas (Chiodi e Wechsler, 2009):

**Informação:** avalia o grau de informação adquirida pela criança através de suas oportunidades comuns na sociedade bem como sua capacidade de reter informações e

usá-las (*retrieval*) quando solicitada

Semelhanças: avalia a habilidade em estabelecer analogias verbais, pensamento concreto e abstrato

Aritmética: avalia a habilidade de manipular conceitos abstratos numéricos e habilidades aritméticas

Vocabulário: avalia o desenvolvimento e qualidade da linguagem através da observação da formação e uso da nomeação e conceitos verbais

Compreensão: avalia a utilização de juízo crítico e julgamento prático na resolução de problemas comuns e diários

Dígitos: avalia a memória imediata, atenção e concentração, bem como evocação imediata e reversibilidade.

Já a **escala de execução** avalia o desempenho cognitivo relacionado a aspectos não verbais, pelos seguintes subtestes:

Completar figuras: avalia a capacidade de reconhecer detalhes essenciais de não essenciais em figuras e objetos familiares, atenção visual

Código: avalia a capacidade de estabelecer relações entre um símbolo e um sinal, rapidez e exatidão

Arranjo de figuras: avalia a percepção temporo-espacial, compreensão visual e planejamento lógico

Cubos: avalia análise e síntese, coordenação viso-motora, organização e orientação perceptiva

Armar objetos: avalia organização e orientação perceptiva, coordenação viso-motora, síntese

Procurar símbolos: pode ser usado para substituição caso necessário do subteste Códigos, sendo um subteste suplementar. Avalia atenção visual, orientação espacial,

rapidez e exatidão

Labirintos: planejamento viso-motor, coordenação gráfico-visomotora

A **pontuação** do WISC-III obedece a considerações **objetivas** exigindo pouca ou nenhuma interpretação dos critérios (Cruz, 2005). A partir dessa pontuação, têm-se as **categorias** superior, média superior, média, média inferior, limítrofe e intelectualmente deficiente, a seguir:

Quadro 1: **Escala WISC-III: pontuação e respectiva categoria**

<b>Pontuação</b>	<b>Categoria</b>
130-120	Superior
119-110	Média superior
109-90	Média
89-80	Média inferior
79-70	Limítrofe
< 70	Intelectualmente deficiente

Além dos escores em QI Verbal, Execução e Total, o WISC permite o cálculo de escores de índices fatoriais. O WISC-III permitiu maior investigação destes fatores. São quatro escores em Índices Fatoriais. Essas escalas fatoriais, à semelhança das escalas em QI, têm um valor médio de 100 e um desvio padrão de 15. Foram desenvolvidas normas para escores fatoriais e utilizadas na interpretação de testes (Wechsler, 2002):

- I. Compreensão verbal: informação; semelhanças; vocabulário; compreensão
- II. Organização perceptual: completar figuras; arranjo de figuras; cubos; armar

objetos

III. Resistência à distração: aritmética; dígitos

IV. Velocidade de processamento: código; procurar símbolos.

#### **I.2.2.4. Desenvolvimento cognitivo na criança nascida pré-termo**

##### **I.2.2.4.1. Fatores associados**

Já é sabido, a partir de observações epidemiológicas, que fatores ambientais agindo precocemente na vida do indivíduo são capazes de influenciar seu desenvolvimento, inclusive na propensão ao desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis na idade adulta (Gluckman e Hanson, 2004).

Esta interação entre fatores biológicos e ambientais torna-se particularmente importante e tem sido motivo de estudos em **populações de maior risco** como os **prematuros**, não só na identificação de fatores de risco, mas também e igualmente fundamental, na identificação de fatores protetores. Alguns pesquisadores verificaram que fatores genéticos não seriam responsáveis por resultados cognitivos em bebês muito prematuros e sugeriram que as influências ambientais precoces pareciam afetar o desenvolvimento cognitivo verbal e não verbal aos 2 anos de idade (Gluckman e Hanson, 2004).

No constructo do muito baixo peso ao nascer, torna-se cada vez mais importante identificar em que extensão e de que maneiras fatores biológicos e ambientais podem influenciar o desenvolvimento em seus vários desfechos em médio e longo prazo. Esta influência pode se manifestar como **fator de risco** ou de **proteção**. O porquê de algumas crianças a despeito de várias condições adversas para seu pleno

desenvolvimento, conseguirem fazê-lo a contento, é uma questão particularmente importante na população de prematuros de muito e extremo baixo peso ao nascer, sem dúvida um grupo de mais alto risco para transtornos em seu desenvolvimento, especialmente comportamentais, acadêmicos, de função executiva e de interação social (Doyle, 2001).

Grande parte dos fatores biológicos que podem afetar o desenvolvimento na prematuridade não é de ocorrência exclusiva neste grupo de maior risco, mas adquirem frequências e/ou intensidades maiores nesta população quando comparados aos nascidos a termo.

Morbidades clínicas e neurológicas passíveis de ocorrer no período neonatal podem contribuir evolutivamente para anormalidades cognitivas e problemas de aprendizagem (Vohr et al, 2005). Nem sempre uma associação ou correlação entre desfechos neonatais e perinatais com desenvolvimento cognitivo na idade pré-escolar e escolar pode ser comprovada, mesmo se observando índices de quociente de inteligência mais baixos na população de muito baixo peso ao nascer quando comparada a de nascidos a termo (Mu et al, 2008).

#### **I.2.2.4.1.1. Fatores biológicos:**

##### **Fatores pré-natais**

Dentre os fatores pré-natais, a **nutrição materna** desde há tempos vem sendo relacionada a um aumento de morbidades materna e fetal, **parto prematuro**, **toxemia materna**, **anemia** e mortalidade perinatal, os três primeiros fatores passíveis de influenciar no desenvolvimento infantil posterior (Illingworth, 1987).

A má nutrição materna pode ter seu efeito deletério incrementado pela presença de **infecção na gestante**, particularmente nos casos de deficiência de ferro e ácido fólico, podendo estar envolvida no desfecho do parto prematuro e do **baixo peso ao nascer** (Leis-Marquez e Guzman-Huerta, 1999). As **infecções maternas** associadas a fatores antenatais podem influenciar o desenvolvimento de **encefalopatia hipóxico-isquêmica** e alterações neurológicas (Stelman et al, 2004).

**Anomalias congênitas**, particularmente do sistema nervoso central como hidrocefalia, espinha bífida, anencefalia ou epilepsia, também podem afetar adversamente o desenvolvimento.

**Alterações hormonais** maternas como aumento dos níveis de cortisol, diminuição do hormônio tireoidiano ou alterações nos níveis de insulina podem afetar deletериamente o desenvolvimento fetal, perturbando sua nutrição, maturação e adaptação (Fowden e Forhead, 2004). Níveis maternos elevados de cortisol na gestação têm sido implicados em comportamentos mais irritadiços, chorosos e instáveis de bebês e a dificuldades comportamentais futuras (de Weerth et al, 2003). O **estresse** durante a gestação parece ser um dos determinantes de atraso do desenvolvimento motor e mental em crianças aos 8 meses de idade e pode ser um fator de risco para problemas posteriores de

desenvolvimento, o que não se sabe ainda é se estes problemas seriam transitórios (Huizink et al, 2003).

O **crescimento intra-uterino restrito** associado à insuficiência placentária, oligidrâmio, hipertensão, pré-eclâmpsia e toxemia – dentre outras situações – apresentam em seu seguimento maior incidência de transtornos cognitivos, dificuldades de aprendizagem e transtorno de déficit de atenção/ hiperatividade (Illingworth, 1987; Monset-Couchard et al, 2002; Shaap et al, 1999).

A exposição pré-natal a **drogas**, como a cocaína, pode conferir algum grau de prejuízo ao desenvolvimento do domínio viso-motor (Arendt et al, 2004) e se relaciona a um risco duas vezes maior de comportamentos agressivo e delinqüente nas crianças expostas no período pré-natal, sendo este risco significativamente maior em meninos do que em meninas (Delaney-Black et al, 2000). A exposição pré-natal ao álcool pode afetar, em uma relação dose-resposta, o comportamento de crianças aos 6-7 anos de idade, as quais apresentam uma chance cerca de três vezes maior de desenvolver comportamentos de agressividade e delinqüência ou de ansiedade/ depressão e retração quando expostas ao uso moderado a intenso de álcool na gestação em comparação a não expostos (Sood et al, 2001).

Além da exposição intra-uterina a substâncias tóxicas como o tabaco, a cocaína e o álcool, e à má-nutrição materna, **fatores genéticos** têm sido apontados como de risco para o desenvolvimento de comportamentos agressivos, quais sejam: baixa expressão do gene da monoamino-oxidase e do gene transportador da serotonina, e variações nos genes receptores de serotonina e transportadores (Mendes et al, 2009).

A própria **saúde mental da mãe** na gravidez tem importantes implicações para o bem-estar, saúde e desenvolvimento do bebê, provavelmente seus efeitos são mediados pelos sistemas neuro-endócrino, imuno-inflamatório e cardiovascular (Federenko e Wadhwa,

2004).

### **Fatores neonatais**

Dentre os fatores neonatais associados ao desenvolvimento cognitivo, se destaca o **insulto ao sistema nervoso central**. As alterações cerebrais têm sido bastante estudadas na população de prematuros de muito e extremo baixo peso ao nascer principalmente com o advento de métodos de imagem, em particular a ressonância magnética, como será visto em detalhes adiante.

O desenvolvimento estrutural e funcional do cérebro encontra-se diretamente relacionado à **idade gestacional**. O cérebro do bebê nascido pré-termo pode sofrer alterações em seu desenvolvimento, incluindo-se na migração neuronal, considerada condição fundamental para a formação de diversas partes do cérebro, dentre estas o corpo caloso. Bebês nascidos com idade gestacional inferior a 27 semanas constituem-se no principal grupo de risco para anomalias do corpo caloso e da substância branca e para baixos coeficientes de inteligência (Narberhaus et al, 2007a).

A **perda difusa de substância branca** se encontra associada a piores resultados em testes de inteligência e de velocidade de processamento na população nascida pré-termo (Soria-Pastor et al, 2008) e **reduções volumétricas na parte anterior do corpo caloso** podem estar associadas a um funcionamento pré-frontal mais baixo em adolescentes nascidos muito prematuros (Narberhaus et al, 2007b).

Comparadas às crianças nascidas com peso normal, as com **baixo peso** têm substancialmente piores resultados cognitivos e escolares em sua vida ulterior (Martorell e Nguyen, 2010). O mesmo se pode dizer em relação a crianças nascidas **prematuros**, especialmente com **peso inferior a 1500g**, se observando um gradiente

crecente de risco de dificuldades de aprendizagem na medida em que o peso ao nascer diminui e uma associação destas dificuldades de aprendizagem com alterações cognitivas (Rodrigues et al, 2006).

O **sexo** se apresenta como uma variável capaz de modificar o efeito de outras variáveis, geralmente implicando em maior risco adverso para o desenvolvimento para o sexo **masculino** (Delaney-Black et al, 2000; Neubauer et al, 2008). O sexo masculino seria um dos fatores capazes de prever paralisia cerebral moderada a grave em uma população de prematuros com idade gestacional inferior a 32 semanas entre 18 e 22 meses de idade corrigida (Vohr et al, 2005). Achados de exames de imagem (ressonância magnética) em crianças nascidas prematuras indicaram que o sexo do neonato influencia os mecanismos pelos quais o desenvolvimento do cérebro é afetado (Reiss et al, 2004). Lauterbach et al (2001) corroboraram a influência do sexo na recuperação e resgate da cognição em lactentes nascidos prematuramente que tiveram hemorragia intracraniana, com desvantagem para o sexo masculino, principalmente nos subtestes psicométricos não verbais.

Fatores neonatais que mostraram associação com desfechos cognitivos e de aprendizagem na população de muito baixo peso ao nascer são a **hemorragia intracraniana**, a **leucomalácia**, a **enterocolite necrotizante** e a **nutrição deficiente** no período neonatal (Neubauer et al, 2008).

A hemorragia intracraniana grave (graus III ou IV de Papile) e a leucomalácia periventricular detectadas ao ultrassom, tomografia computadorizada ou ressonância magnética são fatores de risco significativos para deteriorações neuromotoras maiores em prematuros (como a paralisia cerebral) sendo de alta incidência nesta população (Neubauer et al, 2008).

A **hemorragia intraventricular** (HIV) (topograficamente a mais comum nos

prematturos) no período neonatal é o fator perinatal que mais se associa negativamente a diversas alterações no neurocomportamento na idade corrigida de termo (Brown et al, 2006). Grande parte das HIV se deve à **asfixia perinatal**. O insulto hipóxico-isquêmico intra-útero, ao nascer ou no período neonatal pode causar danos irreversíveis ao cérebro em formação, resultando em leucomalácia periventricular no cérebro imaturo e conseqüente necrose da substância branca com uma distribuição característica: substância branca dorsal e lateral do ângulo externo do ventrículo lateral (Barría e Flandez-J, 2008). Esta é a lesão isquêmica mais importante em prematturos e traz uma importante repercussão clínica, sendo a principal causa de **paralisia cerebral** nesta população. A forma cística da leucomalácia periventricular se acha vinculada a fatores pré-natais e perinatais como a **rotura prematura de membranas, corioamnionite e baixo índice de Apgar** (Barría e Flandez-J, 2008).

A rotura prematura de membranas e a corioamnionite podem conduzir à **infecção neonatal (sepsis)** e à **enterocolite necrotizante (NEC)**, variáveis reconhecidamente associadas a resultados adversos no neurodesenvolvimento (Brown et al, 2006; Neubauer et al, 2008; Vohr et al, 2005). A NEC associa-se a um significativo aumento de chances (de até 4 vezes) da criança de extremo baixo peso ao nascer evoluir com alterações em seu desenvolvimento na idade escolar de 8 anos (Neubauer et al, 2008). O prematturo que evolui com NEC apresenta um **tempo de internação** maior na Unidade Neonatal, o que poderia contribuir para um risco aumentado de alterações comportamentais posteriores (Brown et al, 2006).

Uma das complicações de maior relevância clínica da prematuridade é a **displasia broncopulmonar (DBP)** (Allen, 2002; Allen, 2008), com repercussões futuras no neurodesenvolvimento de crianças nascidas prematuras (Gray et al, 2007).

Inicialmente descrita por Northway em 1967, a displasia broncopulmonar (DBP) pode

ser considerada a forma mais comum de doença pulmonar crônica da infância e se constitui em **uma das maiores complicações da prematuridade** (Allen, 2008; Allen, 2002), traduzindo-se em um importante problema de saúde pública.

A DBP ocorre na população de prematuros submetida à terapia com oxigênio e ventilação mecânica para o tratamento de insuficiência respiratória durante o período neonatal.

A DBP sofreu modificações conceituais ao longo do tempo em função das inovações no tratamento intensivo neonatal dos recém-nascidos prematuros de peso cada vez menor, particularmente nas novas modalidades de assistência respiratória e ventilação e drogas diversas. Novas formas da doença foram verificadas e os casos clássicos descritos por Northway foram substituídos por casos menos graves da doença (Jobe e Bancalari, 2001).

Finalmente, em 2000, se chegou a um consenso durante o *National Institute of Child Health and Human Development/National Heart, Lung and Blood Institute Workshop*, que se mostrou mais acurado na identificação de prognósticos pulmonares e neurológicos (Ehrenkranz et al, 2005). Foi considerada DBP como a necessidade de oxigênio suplementar por um período equivalente ou superior a 28 dias e, de acordo com o grau de suporte respiratório às 36 semanas de idade corrigida para a prematuridade ou na alta, a doença é classificada como leve, moderada ou grave (Jobe e Bancalari, 2001) (Quadro 2).

**Quadro 2. Definição de Displasia Broncopulmonar (DBP) – critérios diagnósticos**

Uso de FiO<sub>2</sub> > 21% por pelo menos 28 dias

Idade Gestacional	< 32 semanas	>32 semanas
Momento para avaliação	IGC de 36 semanas ou na alta para casa – o que ocorrer primeiro  Ar ambiente com IGC de 36 semanas ou na alta para casa – o que ocorrer primeiro	>28 dias, porém <56 dias de vida ou na alta para casa – o que ocorrer primeiro
DBP leve	Ar ambiente com IGC de 36 semanas ou na alta para casa – o que ocorrer primeiro	Ar ambiente com 56 dias de vida ou na alta para casa – o que ocorrer primeiro
DBP moderada	FiO <sub>2</sub> <30% com IGC de 36 semanas ou na alta – o que ocorrer primeiro	FiO <sub>2</sub> <30% com 56 dias de vida ou na alta – o que ocorrer primeiro
DBP grave	FiO <sub>2</sub> > ou =30% e/ou pressão positiva (CPAPN ou VPP) com IGC de 36 semanas ou na alta	FiO <sub>2</sub> > ou =30% e/ou pressão positiva (CPAPN ou VPP) com 56 dias de vida ou na alta – o que ocorrer primeiro

Adaptado de Jobe e Bancalari; Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1723-29.

IGC= idade gestacional corrigida; FiO<sub>2</sub>= frações inspiradas de oxigênio; CPAPN=

pressão nasal positiva contínua em vias aéreas; VPP= ventilação com pressão positiva.

As formas atuais da DBP estariam mais relacionadas à imaturidade, infecção perinatal e inflamação, persistência do canal arterial (PCA) e falha no desenvolvimento alveolar e capilar (Bancalari et al, 2003). As lesões histopatológicas da antiga DBP foram substituídas por outras, mais sutis, e que incluem grandes estruturas alveolares, mais simples, uma configuração capilar dismórfica e uma celularidade intersticial diversa e/ou fibroproliferação (Coalson, 2003). É a “nova” DBP.

Esta nova DBP implica em questões importantes de morbidade para os prematuros, como persistência de sintomas respiratórios durante a infância, o aumento das taxas de internação dos prematuros por problemas respiratórios e a disfunção pulmonar persistente (Mello, 2002).

Além destas alterações respiratórias, crianças nascidas prematuras que tiveram DBP exibem mais problemas de comportamento na idade escolar do que seus pares de pré-termos que não evoluíram com DBP (Gray et al, 2007), o mesmo ocorrendo em relação a resultados psicoeducacionais, especialmente nas áreas de habilidades de linguagem e leitura (Gray et al, 2004) e na área cognitiva, com uma organização perceptual mais pobre, assim como prejuízos na atenção e nas habilidades motoras, com maior necessidade de educação especial para estas crianças e maior incidência de quocientes de inteligência inferiores a 70 e maiores dificuldades nas áreas de leitura e matemática (Short et al, 2003). Neste último trabalho, os pesquisadores puderam observar que a classificação qualitativa da DBP (presente ou ausente) era um preditor significativo para baixos escores de solução de problemas aplicados e habilidades motoras, e incidência de intervenções fonoaudiológicas e de fisioterapia. Mesmo quando o peso ao nascer e as complicações neurológicas eram “controladas” estatisticamente, a DBP e a gravidade da mesma se mostraram associadas a escore executivo e total mais baixos nas escalas

Wechsler (WISC III) para inteligência de crianças e Woodcock Johnson.

O papel da DBP em alterações do neurodesenvolvimento nos primeiros meses de vida é controverso. Estudos recentes puderam verificar maior prevalência de alterações mentais e de habilidades aferidas por escalas psicométricas de desenvolvimento no grupo de portadores de DBP (particularmente nos dependentes de oxigênio domiciliar) quando comparados aos controles, principalmente no primeiro ano e ainda (embora mais significativamente para os que usavam oxigênio) no segundo ano de vida; no 4º ano, estas alterações já não se mostraram evidentes (Moon et al, 2007).

Atualmente, aventa-se uma suscetibilidade para DBP, ou seja, haveria um componente hereditário, o que implicaria no possível desenvolvimento de marcadores de risco genéticos úteis para prever as conseqüências respiratórias e no neurodesenvolvimento da DBP nos neonatos prematuros (Lavoie et al, 2008).

Entre as várias morbidades clínicas a que estão sujeitos os prematuros, a **nutrição** desempenha um papel chave e pode ficar comprometida freqüentemente. A subnutrição pode causar um déficit permanente no número de células, prejudicando o desenvolvimento cerebral (Tanner, 1990).

Em ensaios clínicos randomizados, observou-se que a nutrição precoce afeta a cognição futura, principalmente em meninos. Isaacs e colaboradores (2008) hipotetizaram que a nutrição precoce também influencia a estrutura cerebral, mensurável através de ressonância magnética; e verificaram que o grupo de prematuros que recebeu uma dieta altamente nutritiva (maior teor proteico: 2g de proteína, 80 kcal/dl leite) tinham volumes de núcleo caudato significativamente maiores e mais altos quocientes de inteligência aos 15 anos e 9 meses dos que os que receberam uma dieta padrão (1,45g proteína, 68 kcal/dl leite).

A **alimentação com leite humano** durante o período neonatal para bebês prematuros de

muito baixo peso ao nascer mostrou-se significativamente associada à melhor função cognitiva aos 5 anos de idade provavelmente por exercer um efeito benéfico no desenvolvimento cerebral (Tanaka et al, 2009). Isaacs e colaboradores (2010) também observaram impacto positivo na inteligência, volume cerebral e desenvolvimento da substância branca do cérebro em adolescentes nascidos prematuros e alimentados com leite materno, com um aumento de 8,3 pontos no quociente de inteligência aferido aos 7-8 anos. Entretanto, há controvérsias; um estudo de meta-análise publicado em 2006, feito por Der e colaboradores, não demonstrou qualquer efeito da alimentação com leite humano na inteligência das crianças.

Diversos são os fatores, portanto, capazes de influenciar o desenvolvimento dos prematuros através do crescimento e desenvolvimento do cérebro. Quando este crescimento já se encontra afetado intra-útero, o bebê pode nascer pequeno para idade gestacional (PIG). Os **PIG** abaixo do décimo percentil de peso para a idade gestacional estão em maior número presentes entre os prematuros que evoluem na infância com funcionamentos escolares deficientes e problemas na linguagem e/ou motores (Kessel-Feddema et al, 2007).

Os prematuros são continuamente submetidos a novas drogas e modalidades terapêuticas capazes de modificar a sobrevida e as morbidades clínicas e neurológicas a que estão sujeitos, alterando a ocorrência e gravidade de patologias. **Drogas** utilizadas no período antenatal, perinatal e neonatal podem influenciar o futuro desenvolvimento cognitivo. Os **corticosteróides** empregados no período antenatal para minimizar doença pulmonar no recém-nascido prematuro através da estimulação da maturação pulmonar, encontram-se associados a efeitos benéficos em médio prazo no desenvolvimento com menores riscos de doença da membrana hialina, de hemorragia ventricular e de mortalidade neonatal (NIH, 1995), mas seu uso pós-natal se encontra associado a um

aumento na incidência de efeitos cognitivos adversos (Yeh et al, 2004).

De forma semelhante, o uso precoce do **surfactante pulmonar** diminuiria a injúria pulmonar podendo beneficiar indiretamente o neurodesenvolvimento nos bebês nascidos com muito baixo peso (Yost e Soll, 2000), assim como a **nutrição** deficiente poderia afetar o desenvolvimento de novos alvéolos, sendo esta uma questão decisiva nos cuidados da criança com displasia broncopulmonar (Jobe e Bancalari, 2001).

A **hipotireoxinemia** da prematuridade (hormônio tireoidiano tem uma função reconhecidamente neurogênica) encontra-se relacionada ao maior risco de anormalidades do neurodesenvolvimento como paralisia cerebral, quocientes de inteligência mais baixos e falha escolar (Panneth, 1998).

De forma semelhante, a bilirrubina – mesmo em níveis baixos – pode ocasionar injúria neuronal (Cashore, 1990), sendo a **hiperbilirrubinemia** potencialmente um fator de risco ao desenvolvimento cognitivo.

A **dor**, especialmente a dor repetitiva ou prolongada, pode retardar e comprometer o desenvolvimento cognitivo através de uma significativa acentuação da morte neuronal em áreas do córtex cerebral (Bhutta e Anand, 2002).

### **Fatores pós-neonatais:**

Ainda no período pós-natal, o **ganho de peso nos dois primeiros anos de vida**, seguido do peso ao nascer, mostrou as mais fortes associações com o grau de instrução alcançado futuramente pelas crianças; e a instrução é fator considerado preditivo de desenlaces reprodutivos, de uma saúde melhor a longo prazo e maiores ganhos permanentes no decorrer da vida (Martorell et al, 2010). Entretanto, alguns pesquisadores não encontraram, em coorte brasileira, uma associação independente

entre estado nutricional e desenvolvimento cognitivo precoce aos 20-42 meses de idade (Santos et al, 2008).

As crianças com ganhos de peso mais pobres estão em maior risco de mortalidade e morbidade por **doenças infecciosas** comuns, incluindo-se infecções pulmonares e diarreia (Adair, 2010), o que pode afetar seu crescimento e desenvolvimento globalmente, questões estas especialmente importantes em países periféricos.

Por outro lado, o **aleitamento materno** se encontra associado a benefícios em longo termo incluindo pressão sangüínea e perfil lipídico mais próximo do ideal e escores neuro-cognitivos mais elevados (Wu e Chen, 2009). Hoje se sabe que o desenvolvimento neuro-cognitivo pode ser beneficiado por nutrientes específicos incluindo **ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa e o ácido docosahexaenóico** (idem).

Uma das formas, com certeza a mais simples, de se aferir indiretamente o desenvolvimento cerebral é a mensuração do perímetro cefálico, o qual persiste ao longo das décadas como uma variável antropométrica associada a resultados de desenvolvimento. A **microcefalia** mostrou-se preditora de anormalidade no neurodesenvolvimento incluindo-se habilidades cognitivas (Powers et al, 2008).

#### **I.2.2.4.1.2. Fatores ambientais**

A interação de fatores biológicos e ambientais é contemporaneamente a proposta mais aceita para se estudar resultados cognitivos e acadêmicos em idade escolar.

Para uma criança nascida prematura, com um histórico quase que inevitável de adversidades biológicas ao longo de seu período neonatal e de lactente, os **recursos materiais** disponíveis em sua casa, a **estimulação** por cuidadores e a **interação de seus**

**pais ou responsáveis** podem afetar seu desenvolvimento para melhor ou para pior, influenciando sua capacidade de regular seu comportamento e solucionar seus problemas durante a infância (Roberts et al, 2006). Ou seja, a qualidade do ambiente que aguarda o bebê após sua alta hospitalar pode ser decisivo para seu neurodesenvolvimento. E sub-populações dentro do grupo de prematuros de muito baixo peso ao nascer (MBPN) podem ser influenciadas diversamente por fatores ambientais. Um exemplo disto foi comprovado por Wang e colaboradores (2008) que verificaram associação entre **educação paterna** e escores de aptidão na língua materna em prematuros de MBPN com piores resultados (inversamente proporcionais) para os FIG.

Além de variáveis possíveis para o desenvolvimento após a alta hospitalar, tem-se buscado verificar se **cuidados adequados ao desenvolvimento** podem ser implementados nas **unidades neonatais** visando melhores resultados no desenvolvimento incluindo-se a cognição nas idades pré-escolar e escolar.

A **estimulação ambiental** em unidades neonatais pode ser nociva se ruidosa e contínua, particularmente em momentos nos quais o bebê não esteja apto a recebê-la, por exemplo, quando em sono profundo. Este pode ser um fator contributivo para a ausência de ganho ponderal (ou mesmo perda) e prolongamento do estado de doença associado à prematuridade (Scher, 1997). O ruído alto (aproximadamente 80 dB) tem sido associado à hipoxemia e respostas comportamentais e psicológicas alteradas (Bess et al, 1979; Long et al, 1980 *apud* Perlman, 2001); e os ritmos circadianos podem não ser gerados quando as luzes permanecem constantemente acesas em uma unidade neonatal, afetando a fisiologia e o comportamento humano (Rivkess, 1997 *apud* Perlman, 2001).

O **uso de analgésicos** pode ser especialmente benéfico nesta população de alto risco, mais freqüentemente exposta a procedimentos invasivos e dolorosos. Os neonatos pré-

termo têm baixo limiar para a dor com aumento da sensibilidade, períodos prolongados de irritabilidade, sobreposição de campos receptores e inibição descendente imatura; além disso, seus períodos de hiperalgesia após estímulo doloroso são prolongados (Gressens et al, 2002).

Pesquisadores observaram em estudos experimentais com animais que a **estimulação tátil-cinestésica** adequada pode repercutir em ganho de peso e efeitos positivos sobre o desenvolvimento. Resultados como esses têm sido fonte de formulação de estratégias de tratamento como o “método-canguru” (contato pele a pele de neonatos prematuros com suas mães) (Bhutta e Anand, 2002) O **Método Canguru** se apresenta atualmente em plena expansão mundial, sendo uma estratégia de humanização em saúde, na qual o contato pele a pele é incentivado por tempo variável a depender do país em que está sendo implementado (no Brasil, preconiza-se o maior tempo possível a partir de ser prazeroso para ambos – pais e bebê, não se determinando horas ou turno) (Lamy et al, 2005). A proposta brasileira de humanização no cuidado neonatal propõe uma abordagem de cuidados individualizados, interdisciplinares, voltados para o desenvolvimento do recém-nascido e permitindo um melhor vínculo mãe-bebê, ao mesmo tempo em que preconiza a posição canguru com seus pais (MS, 2002). Hipotetiza-se que a **interação positiva bebê-cuidador** poderia ativar o sistema pituitário-tireoidiano levando a um aumento dos níveis circulantes de triiodotironina, que estimula a atividade de serotonina no hipocampo, estimulando o crescimento e desenvolvimento cerebrais (Perlman, 2001).

**Cuidados voltados para o desenvolvimento** implementados dentro do ambiente da unidade neonatal poderiam auxiliar o recém-nascido prematuro na sua capacidade de auto-regulação. Os bebês nascidos prematuros apresentam habilidades diversas em seu desenvolvimento e, portanto, em seu desempenho de **auto-regulação**, em suas

capacidades interativas com a mãe, especialmente, o pai e cuidadores. Expostos constantemente a situações que alteram seu equilíbrio, sua capacidade de organização e estabelecimento de ritmos biológicos normais de sono, vigília e fome é posta freqüentemente à prova, e mais intensamente naqueles nascidos mais precocemente. E isto pode no futuro implicar em alteração das **funções** ditas **executivas**, que seriam uma forma de descrever a capacidade de auto-regulação e atenção e as capacidades cognitivas (Shonkoff e Phillips, 2000).

Após a alta hospitalar, devem ser levados em consideração os **rendimentos familiares**, os quais têm se mostrado fatores associados ao desenvolvimento da criança e do pré-adolescente desde o século passado (Brooks e Duncan, 1997; Haveman et al, 1991; Keating e Hertzman, 1999 *apud* Shonkoff e Phillips, 2000). Mais recentemente, estudiosos observaram que o **nível** de rendimentos da família se encontrava associado a escores na escala cognitiva e de realização acadêmica de Woodcock-Johnson nas áreas de leitura e que a **estabilidade** destes rendimentos estava relacionada a escores de problemas aplicados e comportamento, em uma população de crianças nas idades entre 3 e 5 anos (Yeung et al, 2002). Muita desta associação entre rendimentos e escores psicométricos foi mediada pela habilidade da família em investir no fornecimento de um ambiente de estimulação ao aprendizado e, em contraste, por sofrimentos maternos de ordem emocional e práticas parentais no que se refere ao comportamento infantil.

A mais alta **escolaridade materna** tem se mostrado associada a melhores resultados cognitivos na população infantil (Santos et al, 2008) e em pré-escolares nascidos com muito baixo peso (Wang et al, 2008). A escolaridade da mãe funcionaria como um fator mediador para o adequado estímulo cognitivo da criança em seu ambiente familiar (Andrade et al, 2005).

O exercício da **parentalidade** na primeira infância tem se mostrado importante para o

desenvolvimento na idade escolar. Pais afetuosos e responsivos às demandas dos filhos durante a primeira infância seriam facilitadores do desenvolvimento cognitivo e social na pré-escolaridade e aos 8 anos de idade, particularmente nas crianças nascidas prematuramente (Landry et al, 2003). Os autores do referido trabalho apontam para o interesse de se verificar em que extensão determinados padrões de desenvolvimento são mais fortemente influenciados por uma responsividade consistente para os pré-termos em comparação com os nascidos a termo.

A forma como os pais exercem sua parentalidade é provavelmente um dos fatores latentes que aliados aos cuidados dispensados à criança ao longo de sua formação, mediam os efeitos da **pobreza** e de outras variáveis exógenas. Outros fatores latentes que podem ser apontados são a **estimulação cognitiva**, o **ambiente físico**, o **estado de saúde ou de doença no nascimento**, e **doenças na infância** (Guo e Harris, 2000). A influência da pobreza da família no desenvolvimento intelectual da criança seria completamente mediada por mecanismos intervenientes mensuráveis por estes fatores latentes. Estes fatores latentes, por sua vez, seriam afetados pela falta de rendimentos e isto influenciaria o desenvolvimento intelectual.

Não há uma razão teórica para se acreditar que a pobreza afete diretamente o desenvolvimento intelectual. A estimulação cognitiva é uma condição que pode ser modificada na dependência dos recursos financeiros da família, mas provavelmente não é tão influenciada pelos rendimentos da família quanto o ambiente físico. A conexão entre estimulação cognitiva e o desenvolvimento intelectual é mais direta e relevante do que a do espaço físico em que vive uma criança (Guo e Harris, 2000).

Na sociedade atual, outro fator deve ser considerado: o **cuidado prestado à criança** por outros (por vezes instituições) que não seu responsável físico legal, usualmente a mãe. Avaliar os cuidados prestados à criança é ainda mais complicado do que outros fatores

intervenientes. Guo e Harris (2000) propõem entender esta questão como tendo duas dimensões: a extensão na qual estes cuidados são prestados e a qualidade com que ocorrem (tamanho do grupo passivo de cuidados em que está inserida a criança, treinamento dos cuidadores, dentre outras variáveis). Obviamente, os cuidados prestados à criança só seriam uma influência possível no desenvolvimento se a criança recebesse cuidados que não fossem prestados pela mãe ou responsável direto. Estudos disponíveis mostram que a qualidade dos cuidados precoces contribui para seu desenvolvimento cognitivo ulterior, as percepções das crianças a respeito de suas próprias competências, e seu desenvolvimento social (Peisner-Feinberg, 1995 *apud* Guo e Harris, 2000)).

#### **I.2.2.4.2. Estudos de imagens cerebrais na criança nascida pré-termo**

O advento dos métodos de imagem revolucionou o estudo do cérebro do prematuro à semelhança do que a anatomia patológica fez pela medicina de forma geral, e com todas as vantagens de uma estratégia não invasiva. O ultrassom transfontanela, passando pela tomografia computadorizada de crânio e chegando à ressonância magnética são instrumentos atualmente imprescindíveis em pesquisa e assistência no seguimento de recém-nascidos muito prematuros.

Anormalidades cerebrais globais da substância branca têm sido descritas em lactentes nascidos pré-termo, crianças e adolescentes usando abordagens qualitativas e quantitativas. À imagem *a priori* identificada e já clássica da **injúria da substância branca periventricular** em bebês nascidos prematuros, adicionou-se a perda difusa da substância branca em áreas cerebrais diversas graças aos estudos com a ressonância magnética (Gimenez et al, 2006).

Análises morfométricas individuais de potencial evocado cerebral demonstraram que 80% dos prematuros de 32 semanas de gestação tinham **anormalidades da substância branca** na adolescência; e análises de correlação mostraram que nos pré-termos o coeficiente de inteligência executiva se correlacionava com o **volume total de substância branca** em todo o cérebro ( $r=0,32$ ;  $p= 0,036$ ) mas não com o volume da substância cinzenta (Soria-Pastor et al, 2008).

Anteriormente, havia sido verificada uma diferença de **volumes cerebrais totais** em crianças nascidas prematuras aos 8 anos de idade de acordo com o sexo (Reiss et al, 2004). Mais baixos pesos ao nascer mostraram-se associados à redução da substância branca tanto em meninos quanto em meninas, enquanto a hemorragia intraventricular estava associada com redução da substância cinzenta apenas em meninas, parecendo serem os meninos especialmente vulneráveis aos efeitos adversos da prematuridade na substância branca (Reiss et al, 2004).

O nascimento muito prematuro pode contribuir para **diminuição volumétrica do corpo caloso**, que é a maior estrutura de substância branca no cérebro, e desempenho cognitivo mais pobre. Mensurações volumétricas feitas com ressonância magnética demonstraram diminuições da parte posterior do corpo caloso e também da parte anterior especialmente do *genu*, com evidências de associações entre reduções do *genu* e funcionamento pré-frontal mais baixo em adolescentes nascidos prematuramente (Narberhaus et al, 2007b).

A **ressonância magnética funcional** também tem sido utilizada em pesquisa identificando alterações na conectividade neural em crianças prematuras à idade escolar. Estudiosos concluíram que os pré-termos empregam os sistemas neurais para função audiológica de linguagem na idade escolar diferentemente dos nascidos a termo, estas alterações podem representar um **atraso na maturação da rede neural** ou o

**engajamento de circuitos alternados para processamento da linguagem** (Gozzo et al, 2009).

Em outro trabalho, pesquisadores observaram uma **ativação aumentada da região cortical pré-frontal** durante uma tarefa de leitura em adolescentes nascidos prematuros e de alto risco, em comparação com aqueles nascidos de baixo risco e a termo, empregando encefalografia magnética, o que também sugere uma reorganização do córtex pré-frontal (Frye et al, 2009).

A importância clínica dos achados de imagem nesta população de alto risco reside em que a **injúria cerebral** neonatal grave foi identificada por pesquisadores como o mais forte preditor de baixa inteligência em prematuros à idade escolar nascidos nos anos 90 do século passado (Luu e Ment, 2009), período exatamente em que uma série de inovações tecnológicas adentrou a perinatologia.

Adolescentes nascidos antes de 32 semanas de idade gestacional e com peso inferior a 1500g têm chances significativamente maiores de educação especial quando apresentam **hemorragia periventricular e intraventricular** de qualquer grau ao ultrassom no período neonatal, de acordo com estudo de van de Bor e den Ouden (2004). Os pesquisadores isolaram estatisticamente fatores perinatais de confusão para chegar a esse resultado e verificaram que mesmo a hemorragia intraventricular em graus mais baixos tem um efeito adicional desfavorável no desempenho escolar.

Entretanto, outros estudiosos – embora verificando na ressonância magnética volumes significativamente menores de substância branca no cíngulo bilateral, corpo caloso, trato corticoespinhal, córtex pré-frontal e fascículo longitudinal inferior e superior em crianças de 12 anos de idade, do sexo masculino, nascidas prematuramente, quando comparadas a seus pares a termo – não encontraram associação destes achados com a performance cognitiva (Kesler et al, 2008).

#### **I.2.2.4.3. Prognóstico: impacto das alterações do desenvolvimento cognitivo no desempenho acadêmico e escolar da criança nascida pré-termo**

O desempenho acadêmico de prematuros de muito baixo peso ao nascer encontra-se intimamente relacionado aos desfechos cognitivos encontrados nesta população de risco. Em trabalhos diversos observa-se uma associação entre peso ao nascer menor que 1500g e comprometimento de habilidades cognitivas, visomotoras e de memória e maior incidência de transtornos de aprendizagem (Rodrigues et al, 2006). Breslau e colaboradores (2004) já haviam relatado que os déficits na realização acadêmica observados na população de baixo peso ao nascer na adolescência deviam-se largamente aos déficits nas habilidades cognitivas em geral presentes nestas crianças na idade pré-escolar, mensuradas por testes de quocientes de inteligência aos 6 anos.

Estudos conduzidos até a idade de adulto jovem observaram que as dificuldades de aprendizagem e desvantagens educacionais de maneira geral associadas ao muito baixo peso ao nascer persistem até o início da idade adulta (Agarwal e Lim, 2003; Hack et al, 2002). Isso vai ao encontro da teoria Piagetiana de desenvolvimento, ou seja, na medida em que maior complexidade cognitiva é exigida da criança ou do adolescente, dificuldades de aprendizagem podem ser identificadas em áreas acadêmicas específicas. Hack e colaboradores (2002) corroboraram esta associação negativa verificando que os prematuros de muito baixo peso ao nascer na idade de adulto jovem (20 anos) apresentam uma desvantagem educacional e têm uma maior probabilidade de não concluir seus estudos quando comparados a uma população nascida a termo.

É interessante verificar que nem sempre a maior incidência de dificuldade de aprendizagem no grupo de muito baixo peso ao nascer se acompanha de uma auto-estima mais baixa quando comparada ao grupo de crianças nascidas a termo (Finnström

et al, 2003). Alguns estudos mostraram até mesmo um menor comportamento de risco no que se refere ao uso de drogas lícitas e ilícitas e menor atividade criminal nos nascidos muito prematuramente (Agarwal e Lim, 2003; Hack et al, 2002). Entretanto, esses resultados são polêmicos e as questões acadêmicas já são por si mesmas uma grande preocupação podendo prejudicar a inserção social futura destes indivíduos.

Um estudo nacional mostrou que as áreas mais acometidas no desenvolvimento cognitivo de prematuros de muito baixo peso ao nascer são coordenação viso-motora, percepção e organização perceptiva, orientação espacial, cálculo, capacidade de planejamento e memória remota, de acordo com o mensurado pelo teste de WPPSI-R (Méio et al , 2004). Todas estas áreas são fundamentais para o futuro desempenho acadêmico destas crianças. Bordin e colaboradores (2001) constataram em uma coorte brasileira de escolares de 8 a 10 anos nascidos pré-termo e com peso inferior a 1500g além do rebaixamento cognitivo aferido pelas escalas utilizadas de Raven e WISC, correlações significativas entre os resultados cognitivos e alterações de comportamento, as quais em sua maioria necessitavam de atendimento psicológico. Co-morbidades como estas podem contribuir adversamente para o desempenho escolar.

Van de Bor e den Ouden (2004) constataram que menos de 50% de adolescentes nascidos com menos de 32 semanas de gestação tinham uma performance escolar dita normal, isto é, dentro do modelo escolar principal e na série (ano, de acordo com a nomenclatura atual) apropriada(o) à idade, com ou sem assistência especial. Ainda verificaram que os fatores neonatais idade gestacional, peso de nascimento, sexo, etnia e necessidade de ventilação mecânica não se associaram significativamente à performance escolar aos 14 anos. Apenas os adolescentes prematuros que tiveram hemorragia periventricular e intraventricular é que apresentaram uma chance cerca de duas vezes maior (OR= 2,33; IC 95%= 1,15-4,75) de necessitarem de educação especial

do que os que não tiveram hemorragia no período neonatal.

A relação entre fatores neonatais biológicos e performance escolar não é uníssona. Em estudo realizado por outros pesquisadores, a idade gestacional e o peso ao nascer mostraram-se associados à performance escolar (atividades de leitura, soletração e aritmética) aos 10 anos de idade, mas aferida por questionários aplicados aos pais e professores de classe das crianças da coorte de estudo e não por testes psicométricos (Kirkegaard et al, 2006).

Fatores sócio-demográficos como idade paterna maior ou igual a 40 anos, baixo nível sócio-econômico dos pais e o maior tamanho da família podem contribuir para uma maior necessidade de educação especial em neonatos, junto com fatores biológicos como baixo peso ao nascer e sexo masculino (Mannerkoski et al, 2007).

Além da maior necessidade de educação especial (OR=3,16; IC95%=1,14-8,76), a prematuridade (idade gestacional igual ou inferior a 28 semanas) se encontra associada a um risco maior de repetência escolar (OR=3,22; IC 95%=1,63-6,34) e ao maior uso de serviços especiais na escola (OR=4,56; IC95%=1,82-11,42) quando comparados aos nascidos a termo, aos 9,6 anos de idade em média para o grupo de prematuros e 10 anos para o grupo a termo (Buck et al, 2000).

Fatores de risco para identificação precoce de dificuldades acadêmicas em prematuros e lactentes de baixo peso ao nascer incluem mais baixa educação materna e mais baixa renda, raça hispânica ou negra, mais baixo peso ao nascer e sexo masculino, mais baixa responsividade materna, inteligência mais baixa e escores mais altos em distúrbios comportamentais e de habilidades viso-motoras, como fatores de risco significativos para piores escores em habilidades de leitura. Resultados semelhantes foram observados para a área da matemática (Roberts et al, 2006). Como se pode observar, os fatores passíveis de influenciar o desempenho acadêmico foram de ordens diversas: sócio-

demográficos, neonatais (biológicos), saúde mental materna e primeira infância.

## Capítulo II

### **II.1. Objetivos**

#### **Geral**

Investigar associação de alteração cognitiva em uma coorte de prematuros de muito baixo peso ao nascer com fatores biológicos e sócio-demográficos.

#### **Específico**

Verificar o desenvolvimento cognitivo à idade escolar (entre 6 e 8 anos) destas crianças nascidas prematuras de muito baixo peso.

## **II.2. Hipótese**

Fatores biológicos e ambientais estão associados a comprometimento cognitivo em crianças nascidas prematuras de muito baixo peso à idade escolar. Estes fatores seriam capazes de influenciar a cognição ao longo do desenvolvimento, agindo muitas vezes simultaneamente e caracterizando circunstâncias em que fatores de risco cumulativos, inter-relacionados e múltiplos podem afetar deletoriamente o desenvolvimento cognitivo, de forma indireta (em um nível distal ou intermediário) ou direta (nível proximal).

## **II.3. Aspectos éticos**

Este trabalho faz parte do estudo longitudinal, prospectivo “Estudo da morbidade respiratória e do desenvolvimento neuropsicomotor de prematuros de muito baixo peso ao nascer até a idade escolar”, tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Fernandes Figueira, processo CAEE 0005.0.008.000-06.

Os responsáveis pelas crianças pertencentes à coorte de estudo assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

A presente pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos, do Instituto Fernandes Figueira / FIOCRUZ (CAEE: 0003.0.008.000-10).

## **Capítulo III**

### **III.1. Artigo: Desenvolvimento cognitivo de prematuros à idade escolar: proposta de modelo hierarquizado para investigação dos fatores de risco**

**Cognitive development of premature children at school age: a proposal for a hierarchical model to investigate risk factors**

**Running title: Cognição de prematuros- modelo hierarquizado dos fatores de risco**

**Palavras chave: cognição; desenvolvimento infantil; prematuro; modelos teóricos; fatores de risco.**

Declaramos que este trabalho não recebeu financiamento e que não houve qualquer ligação ou acordo de financiamento entre os autores e companhias ou pessoas que possam ter interesses no material abordado no artigo.

#### **Resumo**

O déficit cognitivo é a seqüela do neurodesenvolvimento mais prevalente na população de prematuros de muito baixo peso. Poucos são os trabalhos nacionais sobre o desenvolvimento desta população na idade escolar. Este estudo propõe uma discussão teórica sobre os fatores determinantes do desenvolvimento cognitivo na idade escolar de prematuros de muito baixo peso ao nascer, utilizando o modelo hierarquizado de análise. Neste modelo, fatores biológicos e ambientais se relacionariam em diversos níveis: distal, intermediário e proximal, resultando em alterações no desenvolvimento cognitivo. Pretende-se, desta forma, aprofundar a questão das mediações possíveis das variáveis e suas inter-relações e conseqüentes eventos que podem levar ao desfecho. Para a seleção dos fatores de risco foi realizada uma revisão da literatura sobre fatores associados a resultados cognitivos desfavoráveis. Pressupõe-se que o melhor conhecimento das inter-relações destes fatores auxiliaria na prevenção e intervenção mais adequada nesta população, aumentando suas chances de inclusão escolar e social.

## **Abstract**

Cognitive impairment is a neurodevelopmental sequelae more prevalent in very low birth weight premature children. There are few national studies on the development of this population at school age. This study proposes a theoretical discussion about the determinants of cognitive development at school age of preterm children with very low birth weight, using the hierarchical model of analysis. In this model, biological and environmental factors would relate on several levels: distal, intermediate and proximal, resulting in changes in cognitive development. The aim is to deepen the question of possible mediation of the variables and their inter-relationships and consequent events that could lead to the outcome. For the selection of the risk factors a literature review of factors associated with adverse cognitive outcomes was performed. It is assumed that a better understanding of the interrelationships of these factors would help in prevention and intervention more appropriate in this population, increasing their chances of educational and social inclusion.

## **Introdução**

As crianças nascidas prematuramente estão em maior risco para alterações em seu desenvolvimento. O déficit cognitivo persiste como seqüela mais prevalente em prematuros de muito baixo peso ao nascer (MBPN)<sup>1</sup>.

No desenvolvimento cognitivo infantil, fatores sócio-econômicos<sup>2</sup> e biológicos<sup>3</sup> têm sido investigados e os mesmos se articulam complexamente. Alguns estudos apresentam modelos teórico-conceituais para ocorrência deste desfecho, que incorporam um conjunto de variáveis<sup>1,2,3,4</sup>, cuja significância é avaliada através de modelagem estatística<sup>2</sup>. Desta forma, foi possível identificar que o fato de a criança estar inserida num contexto de baixo nível socioeconômico (nível distal) traz repercussões sobre processos que estão em outros níveis teóricos de explicação: intermediários, tais como a dificuldade de acesso à assistência médica de qualidade, e proximais como a

precariedade de estímulo do meio ambiente, os quais determinam desenvolvimento cognitivo deficiente<sup>2</sup>.

A escolha das variáveis para a composição de modelos teóricos pode sofrer influência das características da população a ser avaliada. A variável prematuridade é freqüentemente incorporada a estes modelos devido à sua associação com alteração do desenvolvimento cognitivo. Porém, a população de prematuros é heterogênea, apresentando aqueles de MBPN (peso inferior a 1500g) maiores riscos para incidência de déficits cognitivos<sup>5</sup>. Torna-se importante, portanto, se destacarem fatores específicos para predição da ocorrência deste evento e compreensão do papel de fatores mediadores e de confusão, quando se deseja avaliar uma exposição principal nesta população.

O modelo de análise hierarquizado permite a identificação de fatores biológicos e sociais determinantes deste evento de interesse, sendo que muitos destes se relacionam conceitualmente. Estes fatores poderiam atuar distalmente (níveis superiores), ou de forma intermediária, e proximalmente (atuação mais direta sobre o evento)<sup>6</sup>. Este modelo possibilita ainda considerar o tempo e a atuação sinérgica de um(ns) fator(es) sobre outro(s) ocasionando o desfecho (evento de interesse) em uma relação de causalidade.

Os fatores passíveis de determinar o desfecho podem mediar e intervir de formas diversas, não tornando possível a avaliação de seus efeitos pela análise estatística através de regressão múltipla (com apenas um nível). No modelo proposto de estrutura hierarquizada, uma mesma variável pode se apresentar como um fator de confusão para fatores proximais e como um mediador para variáveis distais<sup>7</sup>, o que vai ao encontro da complexidade do tema abordado. O critério a ser utilizado para ordenar estas variáveis pode variar e determinará a análise dos resultados, partindo-se do que se tenha disponível de referencial teórico.

A análise dos dados deve ocorrer em etapas, iniciando-se pelas variáveis distais, e acrescentando-se aos poucos as variáveis dos outros níveis<sup>6</sup>. Desse modo, testam-se os efeitos das variáveis do nível distal isoladamente e não se consideram suas possíveis mediações por variáveis de outros níveis (intermediário e proximal). No passo seguinte, estimam-se os efeitos das variáveis intermediárias no desfecho, ajustadas por aquelas distais e não mediadas por variáveis do nível proximal (que só entram no último passo da análise); e finalmente, procedem-se às estimativas dos efeitos das variáveis do nível proximal no desfecho, ajustadas para variáveis do nível distal e intermediário. Ou seja, o efeito de cada variável sobre o desfecho é interpretado como ajustado para as variáveis dos níveis hierarquicamente anteriores (mais distais) e também para os efeitos das variáveis do mesmo nível<sup>8</sup>.

Estudar os fatores associados ao desenvolvimento cognitivo aquém do desejado em população de escolares nascidos com MBPN, permitirá priorizar adequadamente a vigilância, assim como sinalizar a necessidade de intervenção precoce em grupos específicos, minimizar seqüelas, melhorar seu desenvolvimento e desempenho escolares, e aumentar suas chances de inclusão escolar e social. Isto é importante em países como o Brasil, onde se trabalha com escassez de recursos tecnológicos e humanos e que apresenta uma expressiva população de baixa renda, dificultando acesso aos serviços de saúde e cumprimento de tratamentos.

O presente estudo propõe uma discussão teórica sobre os fatores componentes de um modelo hierarquizado para avaliação do desenvolvimento cognitivo de prematuros na idade escolar. Pretende-se, desta forma, aprofundar a questão das mediações possíveis das variáveis e suas inter-relações e conseqüentes eventos que podem levar ao desfecho.

## Revisão da literatura

Trabalhos realizados com prematuros utilizando modelos não hierarquizados mostram maior incidência de comprometimento do desenvolvimento cognitivo quando comparados aos nascidos a termo. As variáveis biológicas são consideradas capazes de intensificar<sup>9</sup> ou predizer<sup>10</sup> déficits no desenvolvimento, ou melhorar o prognóstico na ausência destas<sup>11</sup>. Isto se deve possivelmente aos eventos adversos a que são submetidos os prematuros em idade em que seus cérebros e seus organismos se encontram muito imaturos.

Com o advento dos métodos de imagem, pesquisadores têm procurado associações entre alterações cerebrais e desenvolvimento cognitivo abaixo do esperado para a idade e/ou do encontrado em nascidos a termo<sup>12</sup>. Em alguns trabalhos, identificam-se fatores preditivos. Entretanto, diversos desfechos para uma mesma lesão cerebral podem ocorrer e o porquê disto ainda não está elucidado.

Com o passar dos anos, variáveis sócio-demográficas também foram incluídas nos estudos<sup>13</sup>. Dentre os fatores não biológicos relacionados ao desenvolvimento cognitivo infantil se destacam nível sócio-econômico, renda familiar, instabilidade da mesma, investimentos no ambiente<sup>14</sup>, brinquedos e atividades<sup>15</sup>; raça; pobreza da família – através de mecanismos intervenientes e não por um efeito direto<sup>16</sup>; baixa escolaridade materna, pai ausente, condições sanitárias precárias, estimulação doméstica<sup>15</sup>; e ter freqüentado pré-escola.<sup>2</sup>

A fim de selecionar as variáveis do modelo e compor suas relações hierárquicas, procedeu-se a revisão da literatura nos idiomas português, inglês e espanhol, de artigos publicados entre 1999 e 2009, por busca em bancos de dados informatizados (Medline e Lilacs) – empregando-se palavras-chave combinadas entre si, conforme descrito abaixo:

Prematuridade, muito baixo peso ao nascer

Desenvolvimento cognitivo, déficit cognitivo

Fatores de risco

Foram considerados adequados estudos longitudinais prospectivos com prematuros de MBPN, na idade pré-escolar e/ou escolar, preferencialmente com grupo controle de nascidos a termo ou – na ausência deste – com subgrupos de prematuros estratificados por peso ao nascer ou idade gestacional, constando especificada a metodologia, e cujo desfecho fosse o desenvolvimento cognitivo e os possíveis fatores de risco e/ou proteção associados. Foram também incluídos artigos identificados a partir da seleção inicial através da busca pelas palavras-chave supracitadas. A partir destes procedimentos foram selecionados 23 artigos originais que abordaram os critérios utilizados pelo presente estudo.

### **Aplicação do modelo hierarquizado ao desenvolvimento cognitivo de prematuros de muito baixo peso ao nascer**

As variáveis foram agrupadas em três níveis. No nível superior, situaram-se as variáveis distais; no nível inferior, as variáveis intermediárias subdivididas em I e II, a depender de sua ação menos ou mais próxima do desfecho respectivamente; e finalmente, atuando mais diretamente no evento de interesse, as variáveis proximais (figura 1).

#### **Variáveis distais**

O **nível sócio-econômico** é um fator capaz de atuar indiretamente no desenvolvimento intelectual da criança, através de mediadores como adequado ambiente físico em casa,

envolvimento da mãe com a criança, estimulação cognitiva no lar, saúde da criança e a qualidade de cuidados não maternos prestados à mesma<sup>16</sup> que favorecem o desenvolvimento cognitivo. Estas variáveis mediadoras podem ser influenciadas pela escolaridade paterna e materna<sup>13</sup>, renda familiar<sup>14</sup>, estado de saúde da criança ao nascimento e durante a infância<sup>16</sup>.

Em pesquisa realizada no Brasil com pré-escolares, os fatores sócio-econômicos mostraram um impacto indireto no desenvolvimento cognitivo precoce, tendo como mediadores a disponibilidade de jogos e materiais para brincar e acesso à escola<sup>15</sup>.

Um fator fortemente associado ao desenvolvimento cognitivo é a **escolaridade materna**<sup>17</sup>. **Educação materna, ocupação materna e renda familiar**, são variáveis que se associam positivamente com melhores práticas diárias por parte dos pais, as quais afetam o desempenho escolar através das atividades desenvolvidas<sup>2</sup>. Segundo Wang e colaboradores (2008)<sup>17</sup>, a educação materna é capaz de prever a trajetória de desenvolvimento aferida por escala psicométrica validada (*Bayley Scales of Infant Development-II*) aplicada até dois anos de idade corrigida em população de prematuros de MBPN. O nível de educação materna pode compensar parcialmente déficits nas habilidades de memória de trabalho fonológica e gramatical verificados em pré-escolares nascidos prematuros<sup>18</sup>.

Embora “**cor da pele**” seja difícil de definir em uma população miscigenada como a brasileira, foi mantida essa característica no modelo dada sua influência sobre a saúde verificada na literatura. Preferiu-se o termo “cor da pele” por conotar menor complexidade que o termo “etnia”, sendo também o adotado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). A cor da pele poderia influenciar o acesso a serviços de saúde e qualidade da **assistência à gravidez** e ao parto<sup>19</sup>, aumentando o risco de nascimento prematuro e complicações neonatais e estaria relacionada ao próprio nível

sócio-econômico<sup>20</sup>.

### **Variáveis intermediárias**

#### **Variáveis intermediárias I**

Considerando-se **assistência pré-natal** uma condição importante na prevenção de nascimentos prematuros<sup>21</sup>, contemplaram-se assistência pré-natal como variável intermediária, **assim como doenças maternas e condições do bebê ao nascimento (sofrimento fetal, baixo escore de Apgar e reanimação na sala de parto) compoem um bloco de características pertencentes ao nível intermediário I. Intervenções no período neonatal, quais sejam uso de esteróides, surfactante, reanimação em sala de parto, ventilação mecânica e tempo de internação compõem um segundo bloco neste nível. Patologias neonatais como displasia broncopulmonar (DBP), hemorragia cerebral, hipoglicemia, sepse e enterocolite necrotizante compõem o terceiro bloco no nível intermediário I.**

Prematuros com peso inferior a 1250g que desenvolveram enterocolite necrotizante (NEC) mostraram, aos 36 meses de idade corrigida, atraso cognitivo significativamente maior (QI < 70), identificando a NEC como um preditor para desenvolvimento cognitivo pelo modelo de regressão logística. As crianças prematuras **com NEC** também evoluíram com um maior percentual de sepse comprovada por hemocultura, ducto arterioso patente com necessidade de tratamento, doença pulmonar crônica e internação hospitalar mais prolongada<sup>22</sup>.

A estrutura regional do cérebro pode ser afetada por variáveis como **sexo, idade gestacional, restrição do crescimento intra-uterino (ocasionando bebês pequenos para idade gestacional), displasia broncopulmonar, injúria da substância branca e hemorragia cerebral**, reduzindo o volume cerebral em regiões como parieto-occipital,

sensoriomotora, orbitofrontal e pré-motora<sup>23</sup>. Crianças do sexo masculino nascidas prematuras apresentam volumes de substância branca significativamente menores em distintas áreas do cérebro aos 12 anos quando comparadas ao observado em ressonância magnética a meninos nascidos a termo, porém, não são notadas diferenças significativas nas meninas. Estes meninos apresentam anormalidades no neurodesenvolvimento aos 12 anos<sup>24</sup>.

O uso de **esteróides antenatais** influencia o desenvolvimento cognitivo nas crianças prematuras com MBPN, estando associado a melhores resultados cognitivos<sup>25</sup>. Porém, a utilização de **esteróides pós-natais** para prevenção ou tratamento de doença pulmonar crônica está associada a piores resultados no neurodesenvolvimento<sup>11</sup>. Crianças submetidas a glicocorticóides pós-natais mostraram maior incidência de disfunções no neurodesenvolvimento aos 12-24 meses, possivelmente relacionados a maior risco de leucomalácia periventricular e de paralisia cerebral, sendo comprovados efeitos adversos na função cognitiva e neuromotora também na idade escolar<sup>26</sup>.

Crianças aos 8 anos com MBPN submetidas a **ventilação mecânica e uso prolongado de oxigênio** e que evoluíram com DBP apresentaram déficits na inteligência, leitura, matemática e habilidades motoras finas quando comparadas às nascidas a termo e aos prematuros sem displasia broncopulmonar, particularmente nas habilidades de linguagem e leitura, necessitando mais de educação especial e apresentando mais problemas de atenção<sup>27,28</sup>. Além disso, as crianças com histórico prévio de displasia broncopulmonar **re-internam mais** nos primeiros dois anos de vida, principalmente por problemas respiratórios<sup>29</sup> o que pode agravar os episódios de hipóxia trazendo repercussões na cognição futura. Dentre os fatores de risco perinatais para alteração da estrutura cerebral na população de pré-termos, a DBP é a que se associou a uma redução mais global do volume cerebral<sup>23</sup>.

A **hemorragia cerebral** neonatal é uma variável capaz de influenciar<sup>30</sup>, mesmo em graus menos graves (I e II) e até mesmo predizer o desenvolvimento cognitivo em prematuros. Crianças nascidas com extremo baixo peso e com estudo ultrassonográfico demonstrando hemorragias intraventriculares graus I e II, tiveram médias significativamente mais baixas pela escala de Bayley aos 20 meses de idade corrigida do que aquelas com ultra-sonografia cerebral normal<sup>31</sup>.

A hemorragia intraventricular no período neonatal mostrou-se associada a volume reduzido de substância cinzenta em meninas nascidas prematuras aos 8 anos<sup>32</sup>, sendo os meninos particularmente vulneráveis aos efeitos adversos do nascimento prematuro no desenvolvimento da substância branca; ou seja, o **sexo** influenciaria os mecanismos pelos quais o desenvolvimento do cérebro é afetado<sup>32</sup>. O peso ao nascer e a idade gestacional *per si* mostraram correlação com **injúria da substância branca** e da cinzenta<sup>32</sup>. O coeficiente de inteligência executiva em pré-termos se correlacionou com volume total de substância branca cerebral, e não com volume de substância cinzenta<sup>12</sup>. Entretanto, a injúria difusa da substância branca foi encontrada associada a anormalidades significativas na estrutura da substância cinzenta, o que sugere que injúria da substância branca não seja um fato isolado e sim associado a desenvolvimento anormal de estruturas remotas<sup>33</sup>.

Dentre as lesões possíveis da substância branca cerebral, se destaca a **leucomalácia periventricular**, prevalente em bebês nascidos prematuros e freqüentemente acompanhada de doença neuronal e axonal, afetando a substância branca, gânglio basal, córtex cerebral e cerebelo. Os mecanismos patogénéticos envolvidos são isquemia e inflamação, a última comumente ocasionada por infecção intra-uterina materna e sepsis neonatal<sup>34</sup>. A leucomalácia periventricular e a ecogenicidade periventricular mostraram maior incidência quanto menor a idade gestacional<sup>35</sup>.

Em coorte de prematuros avaliados aos 12 anos, a injúria cerebral grave foi o mais forte preditor para mau desempenho na escala WISC-III (coeficientes total e verbal), mantendo um resultado na escala global quase que um desvio-padrão abaixo do obtido nas crianças nascidas a termo<sup>10</sup>.

Alterações no volume cerebral podem, levar a **crescimento cefálico** anormal. Trabalhos comprovaram que a circunferência craniana se correlaciona intimamente com o volume intracraniano durante a infância, podendo, assim, ser utilizada como um preditor do volume cerebral. Pode-se dizer que um crescimento cefálico abaixo do esperado durante o período neonatal é um preditor do desenvolvimento anormal durante a infância<sup>30</sup>.

## **Variáveis intermediárias II**

A alimentação nos períodos precoces de vida, ainda nas unidades neonatais pode interferir no futuro desenvolvimento cognitivo da criança. A **alimentação com leite humano** no período neonatal tem sido associada a melhores resultados cognitivos futuros em alguns estudos. Tanaka e colaboradores (2009)<sup>36</sup> em um trabalho com crianças aos 5 anos nascidas com peso inferior a 1500g, concluíram que a alimentação com leite humano no período neonatal aumenta os níveis de ácido docosahexanóico nos lactentes nascidos prematuros e pode influenciar o desenvolvimento do cérebro durante a primeira infância e os anos pré-escolares, especialmente na função cognitiva. Os pesquisadores também verificaram uma associação entre alimentação com leite humano no período neonatal e circunferência cefálica aos cinco anos de idade. Entretanto, outros estudos não encontraram correlação positiva entre alimentação com leite humano e desenvolvimento cognitivo. Der e colaboradores (2006)<sup>37</sup>, em um estudo prospectivo com 3161 crianças a termo e prematuras, encontraram pouco ou nenhum efeito da alimentação com leite humano na inteligência de crianças aferida por escala

psicométrica entre os 5 e 14 anos de idade.

Ressonância magnética realizada aos 12 anos em escolares do sexo masculino nascidos pré-termos mostraram volumes reduzidos de substância branca em várias áreas do cérebro, sendo que nenhum destes escolares havia apresentado hemorragia intraventricular ou leucomalácia no período neonatal; o mesmo não se verificou nas adolescentes do sexo feminino<sup>24</sup>. Entretanto, os autores do estudo não encontraram correlação entre estas alterações de imagem e as variáveis perinatais ou resultados cognitivos.

Partindo-se do pressuposto que as experiências locomotoras precoces são um agente essencial para as sucessivas mudanças no desenvolvimento, têm-se estudado o quanto o desenvolvimento motor durante o primeiro ano de vida pode influenciar o desenvolvimento posterior, incluindo-se as funções cognitivas. Piek e colaboradores (2008)<sup>38</sup> encontraram uma forte relação entre o **desenvolvimento motor grosseiro** nos primeiros 3 anos de vida e o desenvolvimento cognitivo à idade escolar, especialmente na velocidade de processamento e memória de trabalho. A qualidade dos movimentos espontâneos dos lactentes (11 a 16 semanas pós-termo) nascidos prematuros (média de 29 semanas de idade gestacional) pode ser um indicador precoce de inteligência, mostrando-se associada a coeficientes de inteligência da escala WISC III entre os 7 e 11 anos de idade<sup>39</sup>.

Um fator que influencia negativamente a movimentação e a coordenação motora em crianças nascidas de muito baixo peso entre 5 e 7 anos de idade é o tônus postural pobre<sup>40</sup>. Alterações na regulação da força muscular seriam capazes de alterar a função manual no primeiro ano de vida com possíveis desdobramentos em sua coordenação motora e escrita na idade escolar. São raros os estudos na literatura sobre alterações de tônus e controle postural nas crianças nascidas pré-termo além dos dois anos de vida,

mas é plausível pensar que estas alterações possam ainda estar presentes na idade escolar e que as crianças nascidas prematuras com diminuição e/ou aumento de tônus poderiam se beneficiar de intervenção precoce. Por isto, seria relevante verificar a possível associação entre **alterações de tônus** durante o primeiro ano de vida e o desenvolvimento cognitivo na idade escolar, assim como ter ou não recebido **intervenção fisioterapêutica** nesse período precoce.

A prematuridade e o muito baixo peso ao nascer são fatores capazes de influenciar o desenvolvimento da cognição e linguagem expressiva, representando condições de risco para atrasos nestas áreas de desenvolvimento. A **intervenção fonoaudiológica** permitiria o exercício, coordenação e organização de ações reflexas presentes no período sensório-motor, propiciando a representação mental destes esquemas motores e conseqüente aquisição de conhecimento e construção da linguagem, a qual se encontra estreitamente relacionada ao desenvolvimento cognitivo, de acordo com o proposto por Piaget na Teoria da Epistemologia Genética<sup>41</sup>.

### **Variáveis proximais**

Incluem os eventos potencialmente danosos à saúde física e passíveis de influenciar mais diretamente a avaliação cognitiva. Destacam-se a doença **clínica** nos últimos doze meses (pneumonia, crise de asma, doença crônica, anemia, internação hospitalar, faltas escolares por problemas de saúde), o **estado neurológico**, assim como o **estado nutricional** e o **perímetro cefálico na idade da avaliação cognitiva**.

Alterações no funcionamento motor podem estar associadas a alterações cognitivas e também de linguagem e comportamento refletindo acometimento em múltiplos domínios do neurodesenvolvimento identificáveis já na idade pré-escolar<sup>42</sup>. Problemas de comportamento ou transtornos de hiperatividade e/ou de atenção, significativamente

mais incidentes na população de prematuros, parecem repercutir nas avaliações cognitivas e ter conseqüências em sua realização acadêmica<sup>5</sup>.

A má **nutrição**, particularmente no primeiro ano de vida, e a circunferência da cabeça são fatores inter-relacionados, que têm em comum o crescimento cerebral e posteriormente o resultado na inteligência aferida na idade escolar, a qual tem sido descrita como melhor preditor de realização acadêmica<sup>43</sup>.

O **perímetro cefálico** tem se mostrado independente e significativamente relacionado ao coeficiente de inteligência aferido aos sete anos<sup>44</sup>. O crescimento cerebral durante a infância seria mais importante do que seu crescimento no período fetal na determinação da função cognitiva em crianças de diversos pesos ao nascer<sup>45</sup>. Crianças prematuras que nasceram pequenas para a idade gestacional ou tiveram alguma falha em sua evolução são as que apresentam os menores parâmetros em todos os aspectos de seu crescimento à idade escolar e também os menores escores cognitivos e de realização acadêmica<sup>46</sup>.

Aspectos relacionados ao ambiente físico e a estímulos na área psicossocial foram contemplados neste nível. Desta forma, o **ambiente físico** da residência da criança, **envolvimento materno** com a mesma, **estímulo cognitivo** no lar e qualidade de **cuidados** prestados à criança por outros (ou instituição) que não a mãe ou responsável legal<sup>16</sup> foram variáveis incluídas neste nível. O **acesso à pré-escola** tem sido relatado por médicos, sociólogos e educadores como tendo impacto positivo no desenvolvimento cognitivo das crianças<sup>15,2</sup>, sendo por este motivo incluída como variável proximal.

## Discussão

A originalidade do presente trabalho se deve à proposição deste tipo de modelo para elucidar os fatores associados ao desfecho em uma relação de predição e causalidade, em uma população singular e heterogênea entre si – os prematuros de muito baixo peso ao nascer – na faixa etária escolar (entre 6 e 8 anos), particularmente propensa a déficits cognitivos. A entrada da criança na escola a partir da alfabetização requer habilidades cognitivas para atender às demandas acadêmicas, as quais vão se tornando mais complexas. Dada a complexidade também dos constructos estudados: muito baixo peso ao nascer e cognição, o modelo apresentado explicitaria melhor a influência de um conjunto de fatores envolvidos no desenvolvimento cognitivo e apontaria ainda a necessidade de se estudar mais as inter-relações e efeitos de mediação entre os mesmos. Como estes fatores não se encontram largamente descritos na literatura, houve a necessidade de se considerar também como referências teóricas estudos realizados com população de crianças nascidas a termo, com peso superior a 2500g (ainda que em conjunto com outras nascidas com peso inferior a 1500g) com o desfecho desenvolvimento cognitivo. O mesmo se aplica à faixa etária, ou seja, foram considerados trabalhos com populações em idade escolar e pré-escolar, aumentando-se o acervo de informações. Na idade pré-escolar, já é possível verificar alterações nas áreas cognitivas nesta população de alto risco<sup>47</sup> ou comprometimento nas habilidades de vocabulário, gramática e consciência fonológica mesmo sem um atraso global cognitivo aparente e sem lesões cerebrais aos métodos de imagem<sup>48</sup>, o que pode se traduzir na necessidade de assistência em cuidados e intervenções nesta faixa etária com benefícios na vida acadêmica futura<sup>42</sup>. As dificuldades acadêmicas enfrentadas por crianças nascidas com muito baixo peso refletiriam vulnerabilidades no seu desenvolvimento

cognitivo com déficits e re-organizações cerebrais alicerçadas principalmente na neuroplasticidade<sup>49</sup>.

O baixo peso tem sido associado ao desenvolvimento neuropsicológico, mesmo se “isolando” o peso ao nascer de outras variáveis sociais e demográficas (idade, sexo, raça, educação materna, classe sócio-econômica)<sup>3</sup>. A idade gestacional mais baixa mostrou-se significativamente relacionada a um coeficiente global de inteligência mais baixo<sup>50</sup>.

Mensurações antropométricas podem sofrer influência de fatores sociais e demográficos. O perímetro cefálico exemplifica estas inter-relações possíveis: o crescimento pós-natal da cabeça estaria associado ao coeficiente de inteligência (QI), o qual, por sua vez, apresentar-se-ia mais elevado (QI total, executivo e verbal aos 9 anos) nas crianças cujas mães fossem mais velhas, de mais alta classe social, de maior escolaridade e de maior coeficiente de inteligência, estando também mais elevado nas crianças alimentadas com leite materno por período superior a trinta dias<sup>45</sup>. O crescimento da cabeça se correlacionaria a escores de aferição cognitiva e o crescimento somático após a alta da unidade neonatal estaria associado à performance no desenvolvimento (aferição cognitiva e índices de paralisia cerebral)<sup>51</sup>.

Na construção do modelo hierarquizado, pressupõe-se que os fatores presentes nos diferentes níveis representem causas componentes. Cada uma pode participar de um ou mais mecanismos causais (conceito de causas suficientes e proponentes). Desta forma, é possível considerar a temporalidade e o sinergismo entre os fatores causais. E, também por isto, dependendo do desenho do estudo, se permite falar em causalidade, no sentido de que as inter-relações existentes entre os níveis de determinação seriam os chamados mecanismos ou cadeias causais. Cada uma destas cadeias pode ser uma causa suficiente para a ocorrência do desfecho<sup>6</sup>.

A ordem cronológica dos eventos passíveis de influenciar o desfecho se faz representar na hierarquização dos níveis, a qual torna mais fácil a identificação dos elos da cadeia causal onde as intervenções podem ser aplicadas. Assim, intervenções de longo e médio prazo dizem respeito a questões estruturais como renda e educação, que exerceriam efeitos indiretos sobre o desenvolvimento cognitivo nesta população<sup>15</sup>. Outros autores, utilizando outros modelos de estudo, também verificaram para o mesmo desfecho, a influência dos fatores distais, inclusive como processos de proteção, para a população de prematuros<sup>52</sup>. O porquê, quando e como a **renda familiar** influencia o desenvolvimento cognitivo da criança são questões ainda em aberto na literatura<sup>14</sup>. Dois pressupostos emergiram recentemente: um sugere que o efeito da renda seja através da habilidade da família de investir recursos no desenvolvimento da criança; e o outro enfatiza que o efeito da renda ocorre através do bem-estar emocional e práticas parentais<sup>14</sup>.

As variáveis intermediárias foram divididas em intermediárias I e II pressupondo-se que as **características maternas e perinatais, intervenções e patologias neonatais** (variáveis intermediárias I) poderiam interferir no desfecho através de modificações de características pós-neonatais (variáveis intermediárias II). Um exemplo seria o sexo, que estaria associado a anormalidades cerebrais específicas; ou ainda a hemorragia intraventricular e a enterocolite necrotizante modificando o perímetro cefálico no período pós-neonatal. Isto não impediria que dentro do próprio nível, variáveis pudessem se influenciar, até mesmo mutuamente. Bebês com enterocolite necrotizante têm mais sepse, ducto arterioso patente, doença pulmonar crônica e maior tempo de internação, apresentando maior risco de evolução para incapacidades do neurodesenvolvimento<sup>22</sup>. A hemorragia intraventricular pode piorar o quadro de displasia broncopulmonar, a qual pode aumentar a chance e o número de re-

internações<sup>27</sup>; assim como as alterações transitórias de tônus muscular podem ser modificadas por intervenções fisioterapêuticas.

É importante ressaltar que os fatores intermediários estão durante todo o tempo se influenciando mutuamente e dinamicamente, sendo influenciados pelos fatores distais. Os fatores distais podem atuar indiretamente, isto é, a renda influencia o desenvolvimento cognitivo na medida em que pode limitar o acesso da criança a jogos e brinquedos; de forma semelhante à educação materna: a baixa escolaridade da mãe pode não lhe permitir vislumbrar possibilidades de estímulo cognitivo de sua criança, ou ainda não lhe possibilitar o uso de uma linguagem mais diversificada com o seu filho. No que se refere a este último aspecto, o uso de uma linguagem mais rica faria parte de um conjunto de atitudes tais como sensibilidade no cuidar da criança, capacidade de manter um foco de atenção da criança, baixos índices de negatividade no tom de voz, baixo índice de intrusão física e restrição, as quais influenciariam a capacidade de ser precocemente responsivo à criança. Há um papel desta “responsividade materna precoce” no desenvolvimento cognitivo na idade escolar, independente do peso ao nascer e do nível sócio-econômico<sup>53</sup>.

**Neste contexto, o atendimento pediátrico regular em programas de seguimento de recém-nascidos de alto risco, visitas domiciliares por profissionais habilitados em desenvolvimento que orientassem adequada estimulação da criança no seu ambiente doméstico<sup>54</sup> são intervenções que poderiam minimizar os efeitos deletérios de fatores distais e intermediários e atuar na estimulação de efeitos de proteção. Estas ações são** atrativas em nosso meio, onde questões estruturais como renda e educação não melhorariam em curto espaço de tempo.

No nível proximal, o pressuposto é o de que o estado de saúde da criança e o ambiente físico e estimulação psicossocial tenham um efeito direto sobre o desenvolvimento

cognitivo; e que esses sofram influência dos fatores situados nos níveis superiores (variáveis distais) e inferiores (variáveis intermediárias), sendo, na verdade, expressões dos efeitos indiretos destes (leiam-se condições sócio-econômicas e demográficas).

O modelo apresentado não tem a presunção de ser o ideal ou de abarcar toda a complexidade que os constructos impõem. A proposta é testá-lo em coortes de prematuros nascidos com peso inferior a 1500g oriundos de unidades hospitalares terciárias e acompanhados até a idade escolar. Espera-se que a aplicação deste modelo hierarquizado possa auxiliar na compreensão dos fatores de influência e mecanismos causais que culminam no desenvolvimento cognitivo destas crianças nesta faixa etária; e que contribua na aplicação de medidas de intervenção que promovam o melhor desenvolvimento cognitivo das crianças nascidas prematuras.

## Referências Bibliográficas

1. Johnson S, Fawke J, Hennessy E, Rowell V, Thomas S, Wolke D et al. Neurodevelopmental Disability Through 11 years of Age in Children Born Before 26 weeks of gestation. *Pediatrics* 2009; 124(2): 249-57.
2. Santos DN, Assis AM, Bastos AC, Santos LM, Santos AC, Strina A et al. Determinants of cognitive function in childhood: a cohort study in a middle income context. *BMC Public Health* 2008; 8: 202-17.
3. Power C, Jefferis BJMH, Manor O, Hertzman C. The influence of birth weight and socioeconomic position on cognitive development: does the early home and learning environment modify their effects? *J Pediatr* 2006; 148: 54-61.
4. Taylor HG, Burant CJ, Holding PA, Klein N, Hack M. Sources of variability in sequelae of very low birth weight. *Child Neuropsychology* 2002; 8: 163-78.
5. Rodrigues MCC, Mello RR, Fonseca SC. Dificuldades de aprendizagem em escolares de muito baixo peso ao nascer. *J Pediatr (Rio J)* 2006; 82: 6-14.
6. Victora CG, Huttly SR, Fuchs SC, Olinto MTA: the role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach. In *J Epidemiol* 1997; 26: 224-7.
7. Vasconcelos AGG, Almeida RMV, Nobre FF. Path analysis and multi-criteria decision making: an approach for multivariate model selection and analysis in health. *Ann Epidemiol* 2001;11: 377-84.
8. Lima S, Carvalho ML, Vasconcelos AGG. Proposta de modelo hierarquizado aplicado à investigação de fatores de risco de óbito infantil neonatal. *Cad Saúde Pública* 2008; 24 (8):1910-6.
9. Hanke C, Lohaus A, Gawrilow C, Hartke I, Köhler B, Leonhardt A. Preschool development of very low birth weight children born 1994-1995. *Eur J Pediatr*

- 2003; 162: 159-64.
10. Luu TM, Vohr B. Twinning on the brain: the effect on neurodevelopmental outcomes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2009; 151: 142-7.
  11. Doyle LW, for the Infant Collaborative Study Group. Outcome at 5 years of age of children 23 to 27 weeks' gestational: refining the prognosis. *Pediatrics* 2001; 108(1): 134-41.
  12. Soria-Pastor S, Gimenez M, Narberhaus A, Falcon C, Botet F, Bargallo N et al. Patterns of cerebral white matter damage and cognitive impairment in adolescents born very preterm. *Int J Dev Neurosci* 2008; 26(7): 647-54.
  13. Chaudhari S, Madhumati O, Chitale A, Hoge M, Pandit A, Mote A. Biology versus environment in low birth weight children. *Indian Pediatrics* 2005; 42: 763-70.
  14. Yeung WJ, Linver MR, Brooks-Gunn J. How money matters for young children's development: parental investment and family processes. *Child Development* 2002; 73(6): 1861-79.
  15. Santos LM, Santos DN, Bastos AC, Assis AM, Prado MS, Barreto ML. Determinants of early cognitive development: hierarchical analysis of a longitudinal study. *Cad Saúde Pública* 2008; 24(2): 427-37.
  16. Guo G, Harris KM. The mechanisms mediating the effects of poverty on children's intellectual development. *Demography* 2000; 37(4): 431-47.
  17. Wang W-L, Sung Y-T, Sung F-C, Lu T-H, Kuo S-C. Low birth weight, prematurity, and paternal social status: impact on the basic competence test in Taiwanese adolescents. *J Pediatr* 2008; 153: 333-8.
  18. Sansavini A, Guarini A, Alessandrini R, Faldella G, Giovanelli G, Salvioli G. Are early grammatical and phonological working memory abilities affected by

- preterm birth? *Journal of Communication Disorders* 2007; 40: 239-56.
19. Menezes DCS, Leite IC, Schramm JMA, Leal MC. Avaliação da peregrinação anteparto numa amostra de puérperas no Município do Rio de Janeiro, Brasil, 1999-2001. *Cad Saúde Pública* 2006; 22(3): 553-9.
  20. Chor D, Lima CRA. Aspectos epidemiológicos das desigualdades raciais em saúde no Brasil. *Cad Saúde Pública* 2005; 21(5): 1586-94.
  21. Fonseca SC, Coutinho ESF. Características biológicas e evitabilidade de óbitos perinatais em uma localidade na cidade do Rio de Janeiro, 1999 a 2003. *Rev Bras Saúde Matern Infant* 2008; 8(2): 171-8.
  22. Soraisham AS, Amin HJ, AI-Hindi MY, Singhal N, Sauve RS. Does necrotising enterocolitis impact the neurodevelopmental and growth outcomes in preterm infants with birthweight  $\leq 1250$ g? *J Paediatr Child Health* 2006; 42: 499-504.
  23. Thompson DK, Warfield SK, Carlin JB, Pavlovic M, Wang HX, Bear M et al. Perinatal risk factors altering regional brain structure in the preterm infant. *Brain* 2007; 130: 667-77.
  24. Kesler SR, Reiss AL, Vohr B, Watson C, Schneider KC, Katz KH et al. Brain volume reductions within multiple cognitive systems in male preterm children at age twelve. *J Pediatr* 2008; 152: 513-20.
  25. Costeloe K on behalf of the EPICure Study Goup. EPICure: facts and figures: why preterm labour should be treated. *BJOG* 2006; 113: 10-2.
  26. Yeh TF, Lin YJ, Lin HC, Huang CC, Hsieh WS, Lin CH et al. Outcomes at School Age after Postnatal Dexamethasone Therapy for Lung Disease of Prematurity. *N Engl J Med* 2004; 350: 1304-13.
  27. Short EJ, Klein NK, Lewis BA, Fulton S, Eisengart S, Kercksmar C et al. Cognitive and academic consequences of bronchopulmonary dysplasia and very

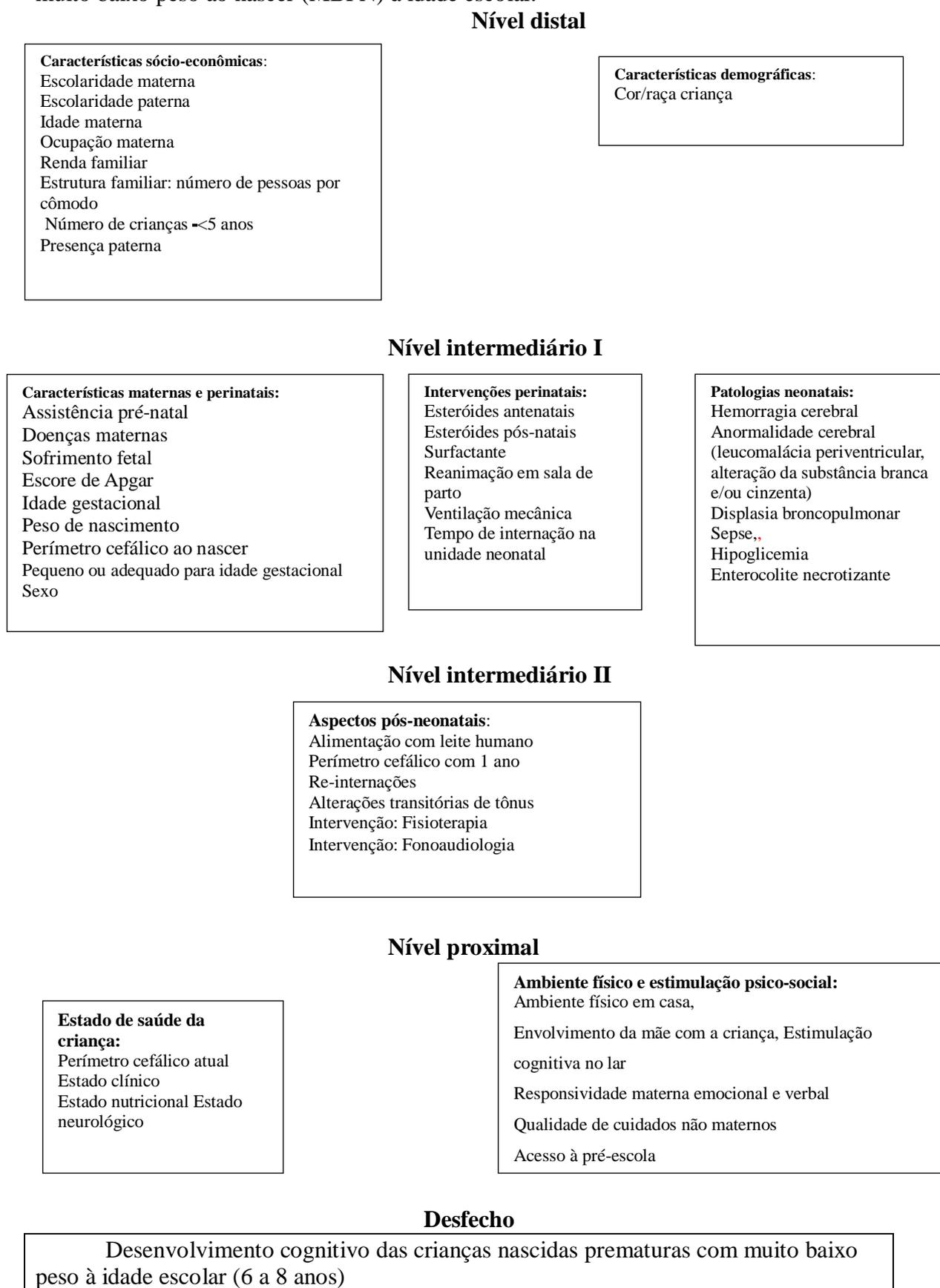
- low birth weight: 8-year-old outcomes. *Pediatrics* 2003; 112: 359-66.
28. Gray PH, O'Callaghan MJ, Rogers YM. Psychoeducational outcome at school age of preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Paediatr Child Health* 2004; 40: 114-20.
29. Greenough A. Late respiratory outcomes after preterm birth. *Early Hum Dev* 2007; 83: 785-8.
30. Neubauer AP, Voss W, Kattner E. Outcome of extremely low birth weight survivors at school age: the influence of perinatal parameters on neurodevelopment. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 87-95.
31. Patra K, Wilson-Costello D, Taylor HG, Mercuri-Minichi N, Hack M. Grades I-II intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants: effects on neurodevelopment. *J Pediatr* 2006; 149: 169-73.
32. Reiss AL, Kesler SR, Vohr B, Duncan CC, Katz KH, Pajot S et al. Sex differences in cerebral volumes of 8-year-olds borns preterm. *J Pediatr* 2004; 145: 242-9.
33. Boardman JP, Counsell SJ, Rueckert D, Kapellou O, Bhatia KK, Aljabar P et al. Abnormal deep grey matter development following preterm birth detected using deformation-based morphometry. *NeuroImage* 2006; 32: 70-8.
34. Khwaja O, Volpe JJ. Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93: 153-61.
35. Barría RM, Flandez-J A. Leukomalacia and periventricular echogenicity in very low birth weight premature infants. *Rev Neurol* 2008 Jul 1-15; 47(1): 16-20.
36. Tanaka K, Kon N, Ohkawa N, Yoshikawa N, Shimizu T. Does breastfeeding in the neonatal period influence the cognitive function of very-low-birth-weight infants at 5 years of age? *Brain Dev* 2009; 31: 288-93.

37. Der G, Batty GD, Deary IJ. Effect of breast feeding on intelligence in children: prospective study, sibling pairs analysis, and meta-analysis. *BMJ* 2006; 333 (7575):945-50.
38. Piek JP, Dawson L, Smith LM, Gasson N. The role of early fine and gross motor development on later motor and cognitive ability. *Hum Mov Sci* 2008; 27(5): 668-81.
39. Butcher PR, Braeckel K, Bouma A, Einspieler C, Stremmelaar EF, Bos AF. The quality of preterm infants' spontaneous movements: an early indicator of intelligence and behavior at school age. *Child Psychology and Psychiatry* 2009; 50(8): 920-30.
40. Magalhães LC, Catarina PW, Barbosa VM, Mancini MC, Paixão ML. Estudo comparativo entre desempenho perceptual e motor na idade escolar em crianças nascidas pré-termo e a termo. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61: 250-5.
41. Flabiano FC, Bühler KECB, Limongi SCO. Desenvolvimento cognitivo e de linguagem expressiva em um par de gêmeos dizigóticos: a influência da Síndrome de Down e da prematuridade associada ao muito baixo peso. *Rev Soc Bras Fonoaudiol.* 2009; 14(2): 267-74.
42. Woodward LJ, Moor S, Hood KM, Champion PR, Foster-Cohen S, Inder TE et al. Very preterm children show impairments across multiple neurodevelopmental domains by age 4 years. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009; 94: 339-44.
43. Ivanovic DM, Leiva BP, Pérez HT, Olivares MG, Diaz NS, Urrutia MSC et al. Head size and intelligence, learning, nutritional status and brain development Head, IQ, learning, nutrition and brain. *Neuropsychologia* 2004; 42: 1118-31.
44. Cooke RWI. Perinatal and postnatal factors in very preterm infants and

- subsequent cognitive and motor abilities. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: 60-3.
45. Gale CR, O'Callaghan FJ, Godfrey KM, Law CM, Martyn CN. Critical periods of brain growth and cognitive function in children. *Brain* 2004; 127(2):321-9.
46. Casey PH, Whiteside-Mansell L, Barret K, Bradley RH, Gargus R. Impact of prenatal e/ou postnatal growth problem in low birth weight preterm infants on school-age outcomes: an 8-year longitudinal evaluation. *Pediatrics* 2006; 118: 1078-86.
47. Méio MDBB, Lopes CS, Morsch DS. Fatores prognósticos para o desenvolvimento cognitivo de prematuros de muito baixo peso. *Rev Saúde Pública* 2003; 37: 311-8.
48. Guarini A, Sanavini A, Fabbri C, Alessandroni R, Faldella G, Karmiloff-Smith A. Reconsidering the impact of preterm birth on language outcome. *Early Human Development* 2009; 85: 639-45.
49. Gozzo Y, Vohr B, Lacadie C, Hampson M, Katz KH, Maller-Kesselman J et al. Alterations in neural connectivity in preterm children at school age. *Neuroimage* 2009; 48: 458-63.
50. Mu S-C, Lin C-H, Chen Y-L, Chang C-H. Relationship between perinatal and neonatal indices and intelligence quotient in very low birth weight infants at the age of 6 or 8 years. *Pediatr Neonatol* 2008; 49(2): 13-8.
51. Powers GC, Ramamurthy R, Schoolfield J, Matula K. Postdischarge growth and development in a predominantly Hispanic, very low birth weight population. *Pediatrics* 2008; 122(6): 1258-65.
52. McGrath M, Sullivan M. Testing proximal and distal protective processes in preterm high-risk children. *Issues Compr Pediatr Nurs* 2003; 26: 59-76.

53. Smith KE, Landry SH, Swank PR. The role of early maternal responsiveness in supporting school-aged cognitive development for children who vary in birth status. *Pediatrics* 2006; 117: 1608-17.
54. Shonkoff JP, Phillips DA, editors. *From Neurons to Neighborhoods- The Science of Early Childhood Development*. Washington: National Academy Press; 2000. p.337-80.

Figura 1: Modelo hierarquizado para o desenvolvimento cognitivo de prematuros de muito baixo peso ao nascer (MBPN) à idade escolar.



### **III.2. Artigo: Fatores de risco para alteração no desenvolvimento cognitivo em uma população de prematuros de muito baixo peso ao nascer em idade escolar – aplicação de proposta de modelo hierarquizado.**

#### **Resumo**

**Objetivo:** Analisar os fatores biológicos e sócio-econômicos associados à alteração cognitiva em uma coorte de prematuros de muito baixo peso ao nascer na idade escolar.

**Metodologia:** uma coorte de 65 escolares nascidos com muito baixo peso e idade gestacional inferior a 34 semanas entre 1998 e 2000 foi seguida prospectivamente e avaliada cognitivamente na idade média de 8 anos. O instrumento utilizado foi a Escala de Inteligência Wechsler para Crianças – 3ª Edição (WISC-III). Os potenciais fatores associados à alteração cognitiva foram definidos a partir de revisão de literatura e plausibilidade biológica. Um modelo conceitual para relação das variáveis com o desfecho foi proposto, atribuindo-se níveis hierárquicos: distal (variáveis sócio-econômicas), intermediário I (variáveis perinatais e neonatais), intermediário II (variáveis pós-neonatais) e proximal (saúde da criança e estímulo psico-social) com os fatores possivelmente associados ao desfecho (alteração cognitiva). Foi feita análise univariada das variáveis independentes de todos os níveis hierárquicos e incluídas nos modelos de regressão logística aquelas com nível de significância de 20%. No modelo final hierarquizado, incluíram-se nos níveis inferiores as variáveis que se mostraram significativas ( $p < 0,05$ ) nos níveis superiores.

**Resultados:** Mostraram associação com o desfecho na análise univariada escolaridade materna e paterna, idade da mãe, renda familiar, número de consultas no pré-natal, tempo de amamentação, sofrimento fetal, Apgar 5º minuto, sexo masculino, uso de corticóide neonatal, uso de surfactante, entubação traqueal em sala de parto, ventilação mecânica, grau de hemorragia intracraniana, displasia broncopulmonar e estar cursando escola pública. Na regressão logística hierarquizada, mantiveram-se significativamente associados no modelo proximal apenas escolaridade materna, número de consultas de pré-natal e sexo masculino.

**Conclusão:** Após o ajuste das variáveis no modelo hierarquizado, os fatores que mostraram associação com alteração cognitiva na idade escolar nesta coorte de prematuros foram escolaridade materna e número de consultas no pré-natal –

configurando uma influência protetora – e sexo masculino, associado a piores resultados cognitivos.

### **Abstract**

**Objective:** to analyse the factors associated with altered cognitive development in a school-aged cohort of very low birth weight preterm infants (VLBW).

**Methods:** a cohort of 65 VLBW children with gestational age below 34 weeks born between 1998 and 2000 was prospectively evaluated and cognitive evaluated at mean age of 8 years. The psychological assessment was applied with the Wechsler Intelligence Scale for Children – Third Edition, and the possible factors associated with altered cognitive development were selected from literature review and biological plausibility. A structural model was proposed for the statistical analysis and conducted through univariate and hierarchical logistic regression, attributing hierarchical levels: distal (socioeconomic variables), intermediate I (perinatal e neonatal variables), intermediate II (posneonatal variables) and proximal (child's health and psychosocial stimulus). At the final hierarchical model, the significant variables on the upper levels were included in the down levels.

**Results:** The univariate analysis showed independent associations between cognitive development and maternal and paternal literacy, maternal age, family income, number of prenatal consultations, duration of breastfeeding, fetal suffering, Apgar score at 5 minute, male sex, postnatal corticosteroids, surfactant, tracheal intubation, mechanical ventilation, degree of intracranial haemorrhage, bronchopulmonary dysplasia and public school. At the hierarchical logistic regression, only maternal literacy, number of prenatal consultations and male sex remained associated on the proximal model.

**Conclusion:** After the adjustment of the variables in the hierarchical model, the factors that sustained association with the cognitive development at school-age in this cohort were maternal literacy and number of prenatal consultations, as protective factors, and male sex, as associated with deleterious cognitive development.

## **Introdução**

A tendência de aumento da sobrevivência de recém-nascidos com menor idade gestacional e de mais baixo peso ao nascer entre os recém-nascidos de diferentes países tem despertado um maior interesse sobre como vem ocorrendo o desenvolvimento deste grupo. Os resultados cognitivos à idade escolar de crianças nascidas prematuramente têm sido objeto de investigação na literatura internacional (Bhutta et al, 2002). Estruturas neuroanatômicas parecem estar alteradas nos lactentes pré-termo, mas não estão esclarecidos os fatores implicados nestas alterações plásticas (Thompson et al, 2007; Volpe, 2009). Pouco se sabe ainda sobre o impacto do nascimento prematuro no desenvolvimento cognitivo desta população de alto risco.

Estudos sobre os possíveis determinantes de função cognitiva na infância de crianças nascidas em diferentes idades gestacionais implicam condições sócio-econômicas desfavoráveis e o baixo peso ao nascer como fatores negativamente associados com desempenho cognitivo em crianças na idade pré-escolar (Santos et al, 2008). A singularidade e a heterogeneidade da população de prematuros não permitem a generalização dos resultados de pesquisas realizadas sobre evolução do funcionamento cognitivo durante a infância e adolescência na população geral pediátrica para os escolares nascidos prematuramente.

No presente trabalho, objetiva-se identificar fatores associados a alterações cognitivas na idade escolar numa população de prematuros de muito baixo peso ao nascer.

## **Materiais e métodos**

O presente estudo, longitudinal e prospectivo, se realizou no município do Rio de Janeiro, região Sudeste do Brasil, no ambulatório de seguimento de recém-nascidos de alto risco de um hospital terciário federal, que atende população de baixa renda.

Os critérios de inclusão para compor esta coorte de recém-nascidos foram apresentar

muito baixo peso (inferior a 1500g), idade gestacional inferior a 34 semanas ao nascer e serem egressos da Unidade Neonatal deste hospital entre 01/01/1998 e 31/08/2000. Foram excluídos para a pesquisa os portadores de síndromes genéticas, infecções congênitas e malformações congênitas e os pequenos para a idade gestacional de acordo com o critério de Lubchenco (1963). Esta população fez parte de um estudo prévio realizado entre 1998 e 2002 com a finalidade de avaliar as alterações da função e da estrutura pulmonares como fatores de risco para doença respiratória no primeiro ano de vida dos prematuros de muito baixo peso (Mello, 2003; Mello, 2004; Mello, 2006).

A avaliação cognitiva consistiu na aplicação da Escala de Inteligência Wechsler para Crianças, 3ª Edição (WISC-III), realizada por duas psicólogas capacitadas. O WISC-III constitui-se no teste de quociente de inteligência (QI) individual mais administrado em crianças e adolescentes de 6 a 17 anos incompletos. Originalmente desenvolvido em 1949 por David Wechsler, foi revisado em 1974 (WISC-R), 1991 (WISC-III) e 2003 (WISC-IV). É constituído de 13 sub-testes subjetivamente estratificados em 2 grupos: escala verbal e escala de execução (Wechsler, 1991).

O **desfecho** considerado neste estudo foi o **desempenho cognitivo** obtido através do **score total** da Escala Wechsler (**WISC-III**) que será classificado como **normal** ( $\geq 80$ ) ou **alterado** ( $\leq 79$ ). Segundo os autores da escala, o score igual ou maior que 80 é considerado normal. Os scores limítrofes estão entre 70 e 79 e intelectualmente deficiente é a criança cujo score for igual ou inferior a 69.

Para a investigação dos possíveis fatores de risco para comprometimento cognitivo as variáveis independentes foram hierarquizadas em quatro níveis de determinação: distal, intermediário I, intermediário II e proximal. Referenciais teóricos obtidos a partir da revisão de literatura prévia assim como a plausibilidade biológica foram os responsáveis pelo posicionamento destas variáveis no modelo. Presume-se que a hierarquização

preservará as variáveis que são importantes nas diferentes etapas de determinação do desfecho.

As variáveis distais são referentes ao nível socioeconômico; as intermediárias são denotativas de características e intervenções perinatais, de patologias neonatais e características do período pós-neonatal; e proximais avaliam a influência do estado de saúde da criança e as variáveis “acesso à pré-escola” e “estar cursando escola pública”, representando estas duas últimas fatores de estímulo psico-social.

O modelo teórico conceitual do desenvolvimento cognitivo composto por estas variáveis está descrito na Figura 1.

A idade gestacional foi aferida por data da última menstruação ou, na ausência desta, pela estimativa da ultra-sonografia gestacional precoce e na ausência destas duas informações, pelo método de New Ballard (Ballard et al, 1991). O peso ao nascimento em gramas foi aferido em balança digital da marca Filizolla, calibrada, com sensibilidade de 5 g. O perímetro cefálico ao nascer (cm) foi aferido com fita inextensível passando ao redor do segmento cefálico nos pontos compreendidos entre a glabella e a borda occipital.

O grau da hemorragia cerebral foi avaliado por ultrassonografia transfontanela (USTF) seriada no período neonatal, na primeira semana de vida e próximo à alta da unidade neonatal, de acordo com a classificação de Papile (Papile et al, 1978). Os USTF foram realizados por dois radiologistas que iam à unidade neonatal em dias alternados e seus resultados foram retirados dos prontuários dos recém-nascidos na pré-alta. Será considerada a ultrassonografia com o maior grau de hemorragia. Para a presença de displasia broncopulmonar (sim/ não) e de sua gravidade (moderada/grave), o diagnóstico foi feito pelos critérios do consenso de 2000: uso de oxigenioterapia por tempo igual ou superior a 28 dias. Consideraram-se formas moderadas e graves quando

da utilização de oxigenioterapia com 36 semanas de idade corrigida (Jobe e Bancalari, 2001). Foi considerada sepse a presença de sinais clínicos associados à alterações laboratoriais e/ou confirmada por hemocultura.

A ausência de casos de enterocolite necrotizante e a ocorrência de apenas um caso de leucomalácia impossibilitaram a inclusão destas variáveis no bloco c do nível intermediário I.

As alterações transitórias de tônus foram descritas quando presentes até 18 meses de idade corrigida e a intervenção fisioterapêutica anterior e intervenção fonoaudiológica quando ocorreram anterior aos 6 anos.

Em relação ao estado de saúde descrito no nível proximal, as variáveis foram definidas de acordo com o descrito a seguir: morbidade respiratória nos últimos 12 meses (sibilância de repetição, pneumonia ou internação) (Mello, 2004); índice IMC/idade (Z-score), índice peso/altura (Z-score) e índice altura/idade (Z-score) que expressam estado nutricional da criança avaliada, considerado fator passível de influenciar a cognição (Benton, 2010). Índices antropométricos são comumente usados para expressar o estado nutricional, sendo IMC (índice de massa corpórea)/idade e peso/altura utilizados para aferir desnutrição aguda, enquanto altura/idade pode ser utilizado para avaliar desnutrição crônica, a qual se encontra frequentemente associada a condições socioeconômicas desfavoráveis e exposições repetidas a eventos adversos (OMS, 2007). A Organização Mundial de Saúde (OMS, 2007) preconiza atualmente o uso do z-score como medida padrão para avaliação do crescimento.

O estado neurológico da criança foi aventado como variável proximal, utilizando para aferi-lo o exame neuroevolutivo (ENE) preconizado por Lefèvre (1976). Na análise univariada, somente o equilíbrio foi associado ao desfecho. Entretanto, ele não foi incluído no modelo hierarquizado porque a maioria das crianças classificadas como

tendo equilíbrio alterado apresentava escore da escala WISC-III compatível com retardo mental, o que poderia dificultar a interpretação do resultado, pois este pode ser atribuído ao fato da criança não compreender o que era solicitado. Foram também contempladas como variáveis proximais ter feito fisioterapia motora e/ou intervenção fonoaudiológica. As análises estatísticas foram realizadas no programa estatístico EPI-INFO versão 3.5. Primeiramente, realizou-se análise univariada entre as variáveis independentes de cada nível de determinação e a alteração cognitiva, que é a variável dependente. Para a maioria das variáveis qualitativas, foi considerada categoria de referência aquela que se referia à ausência da característica. Cabe esclarecer que para a variável sexo, ser do sexo feminino foi a categoria de referência. Para as variáveis quantitativas, o menor valor observado da variável foi considerado como de referência.

Foram selecionadas aquelas variáveis que apresentaram significância estatística no nível de 20% nas análises univariadas. As variáveis do nível distal foram incluídas em um modelo de regressão logística para serem ajustadas entre si. Assim, em cada nível do modelo hierarquizado as variáveis foram controladas para as demais do mesmo nível e para as do nível superior, porém não para as do nível inferior. Para o modelo final, foram introduzidas apenas aquelas com significância estatística no nível de 5%.

Os resultados foram expressos como razão de chances (*odds ratio* – OR) e seus respectivos intervalos de confiança de 95%.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Fernandes Figueira da Fundação Oswaldo Cruz e os responsáveis pelas crianças assinaram o termo de consentimento para participação na pesquisa e realização das avaliações.

## **Resultados**

No período entre 01/01/1998 e 31/08/2000, foram admitidos no Departamento de

Neonatologia 179 recém-nascidos prematuros com idade gestacional inferior a 34 semanas e peso inferior a 1500g. Durante o período de internação, 20 crianças foram a óbito, 4 mães recusaram-se a participar da pesquisa e 58 foram excluídos. Preencheram os critérios de inclusão 97 crianças, e destas, 72 compareceram para avaliação cognitiva na idade proposta para este estudo que foi entre 6 e 8 anos. O percentual de perdas foi de 25,7% e estas se deram por mudança de endereço sem comunicação prévia ou posterior inviabilizando as avaliações clínica, neurológica e cognitiva. A comparação do grupo de estudo com o de perdas não mostrou diferenças significativas no que se refere às características sócio-demográficas, perinatais e neonatais.

Das 72 crianças da coorte de pesquisa que compareceram para a consulta, 65 conseguiram realizar a avaliação cognitiva. Sete crianças não cumpriram todo o protocolo da avaliação cognitiva, pois 5 não retornaram para concluir a avaliação e 2 eram portadoras de tetraplegia espástica, o que impossibilitou a aplicação da Escala de Wechsler.

As crianças foram avaliadas com idade média de 8 anos. No dia da avaliação a média do peso corporal foi 26 kg (DP: 6,7), da altura 127 cm (DP:8,2) e do perímetro cefálico 51 cm (DP:1,8). Em 6 crianças (9,2%) o índice de massa corporal ficou abaixo de -2 Z escores, 4 crianças (6,2%) estavam com baixa estatura para a idade e 6 (9,2%) estavam com o baixo peso para a idade, 4 crianças estavam obesas (> 2 Z escores) e 55 normais.

Ao aplicar a escala de avaliação cognitiva, observou-se que 15 crianças (23%) apresentaram escore total inferior a 70 e outras 15 (23%) escore total limítrofe, configurando, assim, um percentual de 46% de resultados anormais. Foram identificadas duas crianças com paralisia cerebral (diplegia). Os percentuais de alteração na coordenação apendicular, equilíbrio estático e equilíbrio dinâmico verificados na

coorte de pesquisa foram respectivamente de 23%, 27,7% e 13,8%.

A Tabela 1 mostra as características de escolaridade dos pais e renda familiar da população, sugerindo que a maioria destas crianças pertença a uma classe econômica menos favorecida. A mediana da renda familiar foi 900 reais, tendo variado entre 95 reais e 7000 reais. Também são apresentadas as razões de chances não ajustadas de cada variável do nível distal (fatores sócio-econômicos). A variável escolaridade materna, escolaridade do pai, idade da mãe e a renda familiar mostraram associação com o desfecho.

A tabela 2 apresenta o perfil de morbidade materna e de morbidade do recém-nascido, que permitiram caracterizar o quadro de gravidade desta população de prematuros. O peso médio ao nascer e a idade gestacional média foram respectivamente de 1089,7g (DP:233,6) e 28 semanas 3 dias (DP:2,2) e 53,8% do sexo masculino. Cerca de 30% (n=20) dos recém-nascidos tinham peso inferior a 1000g ao nascer e 15,4 % (n=10) tinham idade gestacional inferior a 26 semanas (dados não apresentados na tabela). Dezenove crianças (29,2%) apresentaram hemorragia intracraniana no período neonatal, sendo 4 (6%) de graus III e IV. Houve em 43 % dos bebês necessidade de assistência ventilatória na unidade neonatal, sendo que 15 deles (23,1%) evoluíram com displasia broncopulmonar (DBP) e 9 (13,8%) para necessidade de oxigênio às 36 semanas de idade corrigida, configurando-se em formas moderada e grave de DBP.

Nesta tabela, encontram-se as razões de chance não ajustadas dos fatores de risco perinatais de nível intermediário possivelmente associados com alteração cognitiva. Um número maior de consultas no pré-natal se mostrou como um fator protetor para alteração do desenvolvimento cognitivo. Sofrimento fetal, Apgar no 5º minuto e sexo masculino também se associaram significativamente ao desfecho. Dentre as variáveis que se constituem em fatores de risco intermediários do período neonatal, o uso de

corticóide pelo neonato se mostrou associado à alteração da cognição (OR 4,43- IC95% 0,82-23,91). De forma semelhante, se comportaram o uso do surfactante, da ventilação mecânica e a entubação traqueal em sala de parto. Dentre as patologias neonatais, o grau de hemorragia intracraniana e a displasia broncopulmonar (tanto a incidência quanto a gravidade) associaram-se ao desfecho. Quanto aos fatores de risco intermediários pós-neonatais, apenas o tempo de amamentação mostrou associação com o desenvolvimento cognitivo (OR 0,76, IC95% 0,61-0,95).

A tabela 3 mostra que um terço das crianças apresentavam morbidade respiratória nos últimos 12 meses e 9,2% estavam desnutridas. Na análise não ajustada destes fatores de risco proximais, pode-se observar que a variável “curso escola pública” mostrou associação positiva com alteração cognitiva (OR 3,98; IC95%: 1,13-13,9). Não se evidenciaram associações com o desfecho nas outras variáveis clínicas (incluindo-se as mensurações nutricionais) nem com o fato de ter cursado a pré-escola.

A tabela 4 apresenta os resultados da análise multivariada (regressão logística) hierarquizada. O efeito protetor da escolaridade materna em relação à alteração cognitiva manteve-se em todos os níveis da análise hierarquizada, com uma razão de chances de 0,77 (IC 95%: 0,63-0,94) no modelo proximal, o que demonstra um efeito direto da escolaridade da mãe sobre a cognição infantil nesta população. O tempo de amamentação apresentou uma razão de chances de 0,72 (IC 95% 0,52-1,00) com p valor limítrofe (p=0,05) no modelo do nível proximal. O maior número de consultas no pré-natal e o sexo masculino mantiveram sua significância estatística até o modelo do nível proximal, demonstrando respectivamente um efeito protetor e deletério sobre o desenvolvimento cognitivo.

## **Discussão**

Os resultados obtidos neste trabalho ratificam a importância da escolaridade materna para o desenvolvimento cognitivo de crianças nascidas prematuras (Chaudhari et al, 2005). Acredita-se que a maior escolaridade possa aumentar as chances de emprego e, conseqüentemente, melhorar a renda da família e, além disso, o maior nível de conhecimento formal influenciaria a prática de cuidados relacionados à criança (Osório, 2002). Ao estudar a relação entre desigualdades sócio-econômicas e óbito perinatal na cidade do Rio de Janeiro, Andrade e colaboradores (2004) verificaram que quanto mais baixa a renda e/ou a escolaridade, maior a frequência de óbitos perinatais.

Outros desdobramentos possíveis da influência da escolaridade materna no desenvolvimento cognitivo perpassam por questões controversas como a responsividade materna. Responsividade materna pode ser definida como comportamentos maternos contingentes e imediatamente relacionados aos comportamentos das crianças (Ribas e Moura, 2006). Forte e positiva correlação foi encontrada entre escolaridade materna e nível sócio-econômico em uma amostra brasileira de mães e bebês para investigação de responsividade materna (Ribas e Moura, 2006). Outros autores verificaram que o desenvolvimento cognitivo em crianças nascidas de muito baixo peso, particularmente aquelas com complicações menos graves, é influenciado positivamente por uma responsividade consistente através da primeira infância (Smith et al, 2006).

Talvez a manutenção da associação entre escolaridade materna e alteração cognitiva no modelo final perpassa por mecanismos relacionados a fatores intermediários e proximais que não foram contemplados neste modelo como estimulação da criança pelos responsáveis legais, fornecimento de brinquedos e jogos para a criança, organização física e temporal de um ambiente favorável ao adequado desenvolvimento, e práticas e estilos parentais (Santos et al, 2008).

Diferentemente de outros trabalhos sobre cognição em crianças (Santos et al, 2008), a

renda familiar não se mostrou significativamente associada à alteração cognitiva. Talvez o fato da população ser oriunda de um serviço público tenha contribuído para homogeneidade da renda, o que possa ser uma das explicações para este resultado. De qualquer forma, a literatura mostra que o efeito da pobreza no desenvolvimento cognitivo das crianças e adolescentes (de diferentes idades gestacionais e pesos ao nascer) não é direto, e sim mediado por fatores diversos, incluindo a escolaridade materna (Guo e Harris, 2000).

A investigação do papel da assistência pré-natal na cognição destas crianças na idade escolar permitiu identificar a associação entre o número de consultas no pré-natal e o desenvolvimento cognitivo, sendo este achado original desta pesquisa.

Possivelmente um maior número de consultas de pré-natal propiciaria intervenções indiretamente benéficas ao bebê como uso de esteróides antenatal e uso de tocólise na mãe, que foram identificados como fatores protetores para alterações cerebrais no neonato (Costeloe, 2006). O melhor cuidado da gestante poderia ainda implicar em maior idade gestacional ao nascimento e condições clínicas favoráveis no nascimento para binômio mãe-bebê e período neonatal precoce, como menor incidência de hipotermia e displasia broncopulmonar no recém-nascido (Costeloe, 2006).

Além disso, o maior vínculo da mãe com um serviço de pré-natal pode demonstrar uma maior propensão à adesão a um serviço de seguimento ambulatorial para recém-nascidos de alto risco após a alta da UTI. Isto é particularmente importante para os de muito baixo peso, pois propicia detecção mais precoce de alterações no neurodesenvolvimento e intervenção, junto a criança e sua família, pela equipe multiprofissional composta por pediatras, fonoaudiólogos, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais e psicólogos, que atende neste serviço.

O sexo do recém-nascido é considerado um preditor de resultados de desenvolvimento,

a presença de associação do sexo masculino com piores resultados cognitivos e de neurodesenvolvimento já foi observada nas coortes de crianças em idade escolar nascidas pré-termo (Taylor et al, 2000).

Hintz e colaboradores (2006) observaram resultados menos favoráveis aos meninos nascidos com menos de 28 semanas na escala Bayley de desenvolvimento mental e psicomotor aos 22 meses de idade corrigida quando comparados às meninas, permanecendo o sexo masculino como um fator independente de risco nos modelos multivariados.

No modelo final de regressão multivariada hierarquizada, tempo de amamentação e desenvolvimento cognitivo apresentaram uma associação estatística limítrofe ( $p=0,05$ ), sendo compatível com a controvérsia vigente na literatura entre o papel da amamentação e o desenvolvimento cognitivo. Inicialmente, a meta-análise desenvolvida por Anderson e colaboradores (1999) indicou uma associação da alimentação com leite materno desde o período neonatal por vários meses após a alta hospitalar (amamentação) com índices significativamente mais altos (e mantidos até a idade escolar) de desenvolvimento cognitivo, em relação aos aferidos nas crianças alimentadas com fórmulas, ajustando-se para possíveis co-fatores.

Mais recentemente, outra meta-análise (Der et al, 2006) não verificou associação significativa entre a alimentação com leite materno e a inteligência da criança após ajustes para fatores de confundimento, verificando que a inteligência materna era a responsável por boa parte do efeito da alimentação com leite materno sobre a inteligência da criança. Os dois estudos citados foram feitos com crianças de diversos pesos de nascimento e idades gestacionais.

Tanaka e colaboradores (2009) observaram que a alimentação com leite materno no período neonatal aumenta os índices de ácido docosa-hexaenóico nos bebês prematuros

podendo ter uma importante influência no desenvolvimento cerebral, não só durante o período de lactente, mas também durante os anos pré-escolares, particularmente no que se refere à função cognitiva.

Contrariamente a outros trabalhos, o peso ao nascer, a idade gestacional (Power et al, 2006; Cooke, 2005) e o grau de da hemorragia intracraniana (Patra et al, 2006) não estiveram associados com o desfecho, possivelmente por se tratar de estudo com pequeno tamanho amostral no qual todos os indivíduos são nascidos com muito baixo peso e idade gestacional inferior a 34 semanas. A literatura aponta para uma associação de hemorragia intracraniana com desfechos mais negativos no neurodesenvolvimento em população de extremos baixo peso ao nascer mesmo para graus I e II, mas aferidos aos 20 meses de idade corrigida e não na idade escolar (Patra et al, 2006).

O perímetro cefálico ao nascimento também não se mostrou associado ao desenvolvimento cognitivo avaliado aos 8 anos no presente trabalho, corroborando o achado por outros pesquisadores (Kuban et al, 2009).

Dentre os fatores proximais, destacou-se a variável cursar escola pública a qual implicou em uma chance quase 4 vezes maior de alteração cognitiva na análise univariada (OR3,98; IC: 1,13-13,90; p valor= 0,030). Sua associação perdeu a significância no modelo multivariado de regressão logística provavelmente por refletir o efeito da escolaridade materna e do acesso a serviços de saúde (número de consultas no pré-natal) no desenvolvimento cognitivo.

A ausência de associação entre estado nutricional e alteração cognitiva verificada no presente estudo já havia sido observada em população brasileira de pré-escolares (Santos et al, 2008).

Observaram-se prejuízos significativos na coordenação apendicular, equilíbrio estático e equilíbrio dinâmico. Entretanto, 60% das crianças com alteração na coordenação

apendicular apresentavam retardo mental pelo escore obtido no WISC III, enquanto apenas 12% das que não tinham alterações na coordenação apendicular obtiveram escore compatível com retardo mental no WISC III. No equilíbrio estático e dinâmico, as crianças que mostraram alterações apresentaram WISC deficiente em 72% e 77% dos casos respectivamente. Como o desfecho consiste na alteração cognitiva e as crianças que apresentassem comprometimento cognitivo significativo poderiam não ser capazes de compreender e/ou executar o proposto pelo exame neuroevolutivo, optou-se por não inserir estas variáveis no nível proximal.

A coorte acompanhada prospectivamente por 8 anos na presente pesquisa é oriunda de unidade neonatal pública, apresentou muitas intercorrências no início da vida, é constituída em sua maioria por famílias de baixa renda e que residem distante do hospital onde é feito o acompanhamento e com fatores socioculturais desfavoráveis. Estas questões contribuíram para o percentual de perdas verificado no presente estudo. Entretanto, como a população das perdas se assemelhou à população de estudo, é menos provável que tenha havido viés de seleção.

A despeito do pequeno tamanho amostral diminuir o poder estatístico do estudo, o trabalho em questão encontrou resultados corroborados pela literatura e outros que incitam a aprofundar estudos para melhor entendimento dos mecanismos causais.

Há que se aprofundar a investigação das características socioeconômicas e demográficas para melhor avaliação de seu impacto no desenvolvimento cognitivo do escolar nascido pré-termo. Fatores associados ao ambiente físico no qual habita a criança e sua estimulação psico-social, tais como envolvimento da mãe com a criança, estimulação cognitiva no lar, responsividade materna emocional e verbal e qualidade de cuidados não maternos prestados à criança deveriam ser contemplados como passíveis de agir proximalmente no desenvolvimento cognitivo e podendo ser influenciados por fatores

distais e intermediários (Santos et al, 2008).

Os resultados de estudos mais recentes sugerem que os fatores socioeconômicos estariam mais associados ao desenvolvimento cognitivo na idade pré-escolar do que os fatores biológicos (Guo e Harris, 2000; Santos et al, 2008). Daí a importância da implementação de políticas públicas de assistência especializada a esta população que contribuem para redução do impacto das desigualdades sociais no neurodesenvolvimento.

Estudos sobre desenvolvimento cognitivo de coortes brasileiras de pré-termos de muito baixo peso ao nascer são escassos. Méio e colaboradores (2004) encontraram resultados cognitivos piores (coeficientes de inteligência mais baixos) em uma coorte de pré-termos egressos da unidade neonatal desta instituição na idade pré-escolar do que os encontrados na literatura internacional, embora as áreas mais afetadas coincidam. Na idade escolar, Bordin e colaboradores (2001), em São Paulo-Brasil, aplicaram o WISC a um grupo de 20 crianças nascidas prematuras com peso inferior a 1500g na idade média de 9 anos, encontrando 63% do grupo com escore total médio e .23% classificando-se como deficientes mentais. Na literatura internacional, os resultados mais recentes se referem aos nascidos prematuros extremos e/ou com peso inferior a 1000g. Johnson e colaboradores (2009) encontraram sério comprometimento cognitivo (escore inferior a - 2 DP) aferido pela *Kaufman-Assessment Battery for Children (K-ABC)* aos 11 anos de prematuros nascidos antes de completar 26 semanas. Um dos maiores graus de comprometimento intelectual (também em nascidos com menos de 26 semanas) advindo de um dos mais abrangentes estudos de seguimento de pré-termos, foi o do estudo EPICure, no qual se observou um escore igual a 82 (K-ABC) – 24 pontos mais baixo do que o obtido nos controles de classe) (Wood et al, 2000). O *Victorian Infant Collaborative Study Group* utilizando o WISC-III em uma coorte de crianças aos 8 anos

nascidas entre 1991-1992 às 23-25 semanas obteve QI médio de 93 (0,8 DP abaixo do grupo controle de nascidos a termo) (Anderson et al, 2003). No presente estudo, o QI (escore total) médio obtido no WISC-III foi 80 (DP:16,5), inferior ao encontrado no estudo supra citado, sendo que 23% apresentaram QI <70 e 23% entre 70 a 79.

Nos EUA, o programa de Saúde e Desenvolvimento da 1ª Infância (*The Infant Health and Development Program*) através de intervenções como visitas domiciliares, oferta de centros educacionais em tempo integral, e reuniões regulares com as equipes de saúde e educação com os pais, além de assistência e orientação por profissionais especializados, foi capaz de melhorar o prognóstico de crianças com incapacidades motoras e/ou mentais (Shonkoff e Phillips, 2000).

No Rio de Janeiro, Brasil, há iniciativas públicas como a do ambulatório de seguimento de recém-nascidos de risco aonde é acompanhada a população deste estudo, e a dos Núcleos de Atendimento Interdisciplinares aos Recém-Nascidos de Risco (NAIRR) das maternidades deste município. Nestes locais se desenvolve um trabalho de avaliação, prevenção, e tratamento multiprofissional, buscando-se a interdisciplinaridade, na perspectiva do desenvolvimento integral, com as crianças e suas respectivas famílias.

Embora mais estudos sejam necessários para comprovar a eficácia sustentada da intervenção fisioterapêutica e fonoaudiológica (dentre outros profissionais) precoce no neurodesenvolvimento, particularmente na cognição, ela é recomendada contemporaneamente dada sua plausibilidade fisiopatológica (Magalhães et al, 2003).

Apesar de ainda haver um grau de restrição ao acesso a profissionais como fonoaudiólogos, fisioterapeutas e psicólogos nestes serviços, a população estudada pode ser considerada “privilegiada”, pois a cobertura dos ambulatórios especializados neste tipo de assistência ainda é baixa. Na população geral de bebês prematuros de alto risco, a magnitude das associações podem ser maiores, pois não são atenuadas pelo

acompanhamento por profissionais especializados.

Em nosso meio, os recursos financeiros são escassos e os ambientes nos quais as crianças crescem muitas vezes carecem de elementos que estimulem o desenvolvimento cognitivo. Além disso, não há uma garantia de acesso universal à pré-escola. Nesta etapa da vida, já é possível detectar alterações cognitivas que se tratadas precocemente, podem auxiliar o desempenho acadêmico na idade escolar (McCormick et al, 2006; Rodrigues et al, 2006). Na etapa escolar, a assistência especial acadêmica realizada por profissionais capacitados, como psicopedagogos e fonoaudiólogos poderiam permitir a alfabetização e real inclusão escolar (McCormick et al, 2006; Rodrigues et al, 2006). Tanto nas idades pré-escolar quanto na escolar, a avaliação psicométrica do desenvolvimento pode ser um instrumento útil na propedêutica e tratamento destas crianças de alto risco, mas é dependente de profissionais capacitados e habilitados.

Na rede pública de saúde, métodos propedêuticos e diagnósticos como os de imagem por ressonância magnética cerebral que poderiam auxiliar no diagnóstico etiológico e tratamento, assim como pareceres de especialistas médicos, nem sempre são exequíveis em tempo adequado.

O tamanho amostral da população de estudo, cuja origem foi de um único serviço ambulatorial, pode ser considerado uma das limitações do presente estudo. Além disso, a impossibilidade de verificação das práticas e estilos parentais, do ambiente em que vive a criança, juntamente com estudo sobre a vizinhança e sobre a rede de apoio disponível para esta família, assim como da qualidade da educação formal prestada, também limitou um maior conhecimento sobre os fatores associados ao desenvolvimento cognitivo na idade escolar. Dadas estas questões e a heterogeneidade da população de prematuros e de muito baixo peso ao nascer, a generalização dos resultados para a população alvo deve ser feita com cautela.

O método estatístico utilizado neste estudo exige que o desfecho seja dicotômico. Sendo assim, não foi possível haver o conhecimento das graduações das alterações cognitivas e sim conhecer o desenvolvimento cognitivo como normal ou alterado.

### **Conclusão**

Nesta coorte de prematuros de muito baixo peso ao nascer, os fatores que mostraram associação com uma menor frequência de alteração cognitiva na idade escolar foram maior escolaridade materna e maior número de consultas no pré-natal, contudo ser do sexo masculino esteve associado a piores resultados cognitivos.

Conhecendo-se o conjunto de fatores que interferem na cognição à idade escolar, as equipes de saúde que assistem esta população de risco estariam mais aptas a atuar profilática e terapêuticamente no neurodesenvolvimento destas crianças.

### **Referências bibliográficas**

- Anderson JW, Johnstone BM, Remley DT. Breast-feeding and cognitive development: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999; 70:525-535.
- Anderson P, Doyle L, for the Victorian Infant Collaborative Study Group. Neurobehavioral outcomes of school-age children who were born extremely low birth weight or very preterm in the 1990s. *J Am Med Assoc* 2003; 289: 3264-3272.
- Andrade CLT, Szwarcwald CL, Gama SGN, Leal MC. Desigualdades sócio-econômicas do baixo peso ao nascer e da mortalidade perinatal no Município do Rio de Janeiro, 2001. *Cad Saúde Pública* 2004; 20 (Supl. 1): 544-551.
- Ballard JL, Khoury JC, Wedig K., Wang L, Eilers-Ealsman BL, Lipp R, 1991. New Ballard score, expanded to include extremely premature infants. *J. Pediatr*, 119 (3): 417- 423.
- Benton D. The influence of dietary status on cognitive performance of children. *Mol Nutr Food Res* 2010; 54: 457-470.
- Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJS. Cognitive and

behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm – a meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 728-737.

Bordin MBM, Linhares MBM, Jorge SM. Aspectos cognitivos e comportamentais na média meninice de crianças nascidas pré-termo e com muito baixo peso. *Psiqu Teor e Pesq* 2001; 17: 49-57.

Chaudhari S, Madhumati O, Chitale A, Hoge M, Pandit A, Mote A. Biology versus environment in low birth weight children. *Indian Pediatrics* 2005; 42: 763-770.

Cooke RWI. Perinatal and postnatal factors in very preterm infants and subsequent cognitive and motor abilities. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: 60-63.

Costeloe K. EPICure: facts and figures: why preterm labour should be treated. *BJOG* 2006; 113 (Suppl.3): 10-12.

Der G, Batty GD, Deary IJ. Effect of breastfeeding on intelligence in children: prospective study, sibling pairs analysis, and meta-analysis. *BMJ*, doi:10.1136/bmj.38978.699583.55 (published 4 October 2006)

EPI INFO versão 3,5 – The Division of Surveillance and Epidemiology, Epidemiology Program Office, Centers of Disease Control and Prevention (CDC).

Guo G e Harris KM. The mechanisms mediating the effects of poverty on children's intellectual development. *Demography* 2000; 37:431-447.

Hintz SR, Kendrick DE, Kennedy W, Higgins RD, Nichd Neonatal Research Network. Gender differences in neurodevelopmental outcomes among extremely preterm, extremely-low-birthweight infants. *Acta Paediatr* 2006;95:1239-1248

Jobe AH e Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 138: 153-156.

Johnson S, Fawke J, Hennessy E, Rowell V, Thomas S, Wolke D et al. Neurodevelopmental disability through 11 years of age in children born before 26 weeks of gestation. *Pediatrics* 2009; 124: 249-257.

Kuban KCK, Allred EN, O'Shea M, Paneth N, Westra S, Miller C, Rosman NP, Leviton A. Developmental correlates of head circumference at birth and two years in a cohort of extremely low gestational age newborns. *J Pediatr* 2009; 155:344-349.

Lefèvre AB. Exame neurológico evolutivo do pré-escolar normal. 2ª edição, São

Paulo: Sarvier; 1976.

Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics* 1963; 32:793-800.

Magalhães LC, Catarina PW, Barbosa VW. A comparative study of the perceptual and motor performance at school age of preterm and full term children. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61: 250-255.

Méio MDBB, Lopes CS, Morsch DS, Monteiro APG, Rocha SB, Borges RA et al. Desenvolvimento cognitivo de crianças nascidas prematuras de muito baixo peso na idade pré-escolar. *J Pediatr (Rio J)* 2004; 80: 495-502.

McCormick MC, Brooks-Gunn J, Buka SL, Goldman J, Yu J, Salganik M et al. Early intervention in low birth weight premature infants: results at 18 years of age for the Infant Health Development Program. *Pediatrics* 2010; 117: 771-780.

Mello RR, Dutra MV, Ramos JR, Daltro P, Boechat M, Lopes JM. Neonatal risk factors for respiratory morbidity during the first year of life among premature infants. *Sao Paulo Med J.* 2006;124(2):77-84.

Mello RR, Dutra MV, Lopes JM. Respiratory morbidity in the first year of life of preterm infants discharged from a neonatal intensive care unit. *J Pediatr (Rio J).* 2004; 80(6):503-10.

Mello RR, Dutra MV, Ramos JR, Daltro P, Boechat M, Andrade Lopes JM. Lung mechanics and high-resolution computed tomography of the chest in very low birth weight premature infants. *Sao Paulo Med J.* 2003 Jul 1;121(4):167-72.

Organização Mundial de Saúde (OMS) 2007. [http://www.who.int/growthref/who2007\\_bmi\\_for\\_age/en/index.html](http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/index.html) (acessado em 22 de agosto de 2010)

Osório MM. Fatores determinantes da anemia em crianças. *J Pediatr (Rio J)* 2002; 78(4): 269-278.

Papile LA, Burnstein J, Burnstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage : a study of infants with birthweights less than 1500g. *J Pediatr* 1978; 92:529-534.

Patra K, Wilson-Costello D, Taylor HG, Mercuri-Minichi N, Hack M. Grades I-II intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants: effects on neurodevelopment. *J Pediatr* 2006; 49:169-173.

Power C, Jefferis BJ, Manor O, Hertzman C. The influence of birth weight and

socioeconomic position on cognitive development: does the early home and learning environment modify their effects? *J Pediatr* 2006; 148:54-61.

Ribas AFP, Moura MLS. Responsividade materna: uma investigação em contexto urbano brasileiro. *Rev Bras Crescimento Desenvolv Hum* 2006; 16 (1): 1-11.

Rodrigues MCC, Mello RR, Fonseca SC. Dificuldades de aprendizagem em escolares de muito baixo peso ao nascer. *J Pediatr (Rio J)* 2006; 82:6-14.

Santos DN, Assis AMO, Bastos ACS, Santos LM, Santos CAST, Strina A et al. Determinants of cognitive function in childhood: a cohort study in middle income context. *BMC Public Health* 2008; 8:202-216.

Shonkoff JP, Phillips DA, Editors. *From neurons to neighborhoods: the science of early childhood development*. Washington :National Academy Press;2000.

Smith KE, Landry SH, Swank PR. The role of early maternal responsiveness in supporting school-age cognitive development for children who vary in birth status. *Pediatrics* 2006; 117: 1608-1617.

Tanaka K, Kon N, Ohkawa N, Yoshikawa N, Shimizu T. Does breastfeeding in the neonatal period influence the cognitive function of very-low-birth-weight infants at 5 years of age? *Brain Dev* 2009; 31:288-293.

Taylor HG, Klein N, Hack M. School-age consequences of birth weight less than 750g: a review and update. *J Dev Neuropsychol* 2000; 17(3):289-321.

Thompson DK, Warfield SK, Carlin JB, Pavlovic M, Wang HX, Bear M et al. Perinatal risk factors altering regional brain structure in the preterm infant. *Brain* 2007; 130:667-677.

Volpe J. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol* 2009; 8:110-124.

Wechsler D. *WISC-III: Escala de Inteligência Wechsler para Crianças – adaptação brasileira da 3ª Edição*. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2002.

Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson AR. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 378-384.

Figura 1: Modelo hierarquizado para o desenvolvimento cognitivo de prematuros de muito baixo peso ao nascer (MBPN) à idade escolar.

### Nível distal

#### Características sócio-econômicas:

Escolaridade materna  
Escolaridade paterna  
Idade materna  
Ocupação materna  
Renda familiar  
Estrutura familiar: número de pessoas por cômodo  
Número de crianças < 5 anos  
Presença paterna

#### Características demográficas:

Cor/raça criança

### Nível intermediário I

#### Características maternas e perinatais:

Assistência pré-natal  
Doenças maternas  
Sofrimento fetal  
Escore de Apgar  
Idade gestacional  
Peso de nascimento  
Perímetro cefálico ao nascer  
Pequeno ou adequado para idade gestacional  
Sexo

#### Intervenções perinatais:

Esteróides antenatais  
Esteróides pós-natais  
Surfactante  
Reanimação em sala de parto  
Ventilação mecânica  
Tempo de internação na unidade neonatal

#### Patologias neonatais:

Hemorragia cerebral  
Anormalidade cerebral (leucomalácia periventricular, alteração da substância branca e/ou cinzenta)  
Displasia broncopulmonar  
Sepse  
Hipoglicemia  
Enterocolite necrotizante

### Nível intermediário II

#### Aspectos pós-neonatais:

Alimentação com leite humano  
Perímetro cefálico com 1 ano  
Re-internações  
Alterações transitórias de tônus  
Intervenção: Fisioterapia  
Intervenção: Fonoaudiologia

### Nível proximal

#### Estado de saúde da criança:

Perímetro cefálico atual  
Estado clínico  
Estado nutricional  
Estado neurológico

#### Ambiente físico e estimulação psico-social:

Ambiente físico em casa  
Envolvimento da mãe com a criança  
Estimulação cognitiva no lar  
Responsividade materna emocional e verbal  
Qualidade de cuidados não maternos  
Acesso à pré-escola

### Desfecho

Desenvolvimento cognitivo das crianças nascidas prematuras com muito baixo peso à idade escolar (6 a 8 anos)

Tabela 1: Características sócio-econômicas (nível distal) e razões de chances não ajustadas para alteração cognitiva de crianças nascidas prematuras de muito baixo peso ao nascer em idade escolar- RJ

Variáveis	n (%) 65 (100)	Média [DP]	OR	IC 95%	p
<b>Nível Distal</b>					
Escolaridade materna (anos completos de estudo)		8,9 [3,7]	0,77	0,65-0,91	0,0025
Escolaridade paterna (anos completos de estudo)		9,0 [3,4]	0,86	0,73-1,01	0,07
Idade materna		27,9 [7,9]	0,94	0,89-1,01	0,12
Renda familiar (reais)		1164,5 [1040,33]	0,99	0,99-1,00	0,04
Número de pessoas por cômodo		1,52[1,3]	1,26	0,85-1,88	0,25
Número de crianças < 5 anos		1,1 [0,76]	0,54	0,18-1,62	0,27
Presença paterna	41 (63,1)		0,92	0,34-2,55	0,88

Tabela 2- Variáveis do **nível intermediário 1 e 2** quanto à frequência, médias e razões de chances não ajustadas em relação ao desfecho alteração cognitiva

Variáveis	n (%)	Média [DP]	OR	IC 95%	P
<b>Nível Intermediário 1</b>					
Nº de consultas Pré-Natal		4,7 [2,5]	0,79	0,62-0,99	0,04
Hipertensão materna	21 (32,3)		0,67	0,23-1,94	0,47
Hemorragia materna	7 (10,8)		0,92	0,19-4,50	0,92
Sufrimento fetal	21 (32,3)		2,12	0,74-6,09	0,16
Idade gestacional(semanas)		28 s 3 d [2,2]	0,99	0,96-1,02	0,38
Peso de nascimento (g)		1089,7 [233,6]	0,99	0,99-1,00	0,23
Apgar 5º minuto		Mediana 8	0,72	0,46-1,14	0,16
Perímetro cefálico ao nascimento(cm)		25,7 [1,8]	1,00	0,76-1,32	0,98
Sexo masculino	35(53,8)		2,43	0,79-7,48	0,12
Sexo feminino	30 (46,2)				
Corticóide materno	44 (67,7)		0,63	0,22-1,79	0,38
Corticóide neonatal	8 (12,3)		4,43	0,82-23,91	0,083
Surfactante	21 (32,3)		2,12	0,73-6,09	0,16
Tempo de internação (dias)		59 (26,8)	1,01	0,99-1,03	0,23
Entubação traqueal	16 (24,6)		2,63	0,82-8,43	0,10
Ventilação mecânica	28 (43,1)		3,22	1,16-8,97	0,02
Hemorragia intracraniana	19 (29,2)		1,58	0,54-4,62	0,40
HIC graus III e IV	4 (21,0)		1,88	0,98-3,63	0,059
Displasia broncopulmonar	15 (23,1)		3,26	0,97-11,00	0,056
Sepse	41 (63,1)		1,59	0,57-4,44	0,37
<b>Nível intermediário 2</b>					
Amamentação	36 (55,4)		0,59	0,22-1,60	0,30
Tempo de amamentação		2,54 (3,5)	0,76	0,61-0,95	0,01
Perímetro cefálico (cm) com 1 ano de vida		45,9 (1,95)	0,88	0,68-1,14	0,35
Reinternação	16 (24,6)		0,68	0,21-2,16	0,51
Alteração transitória de tonus	45 (69,2)		0,54	0,19-1,58	0,26
Fisioterapia anterior*	36 (55,4)		0,76	0,28-2,0	0,59
Fonoaudiologia*	31 (47,7)		1,34	0,50-3,6	0,56

HI Hemorragia intracraniana

\* anterior aos 6 anos de idade

**Tabela 3.** Características de saúde, de tratamento fisioterápico e fonoaudiológico e de escolaridade (**nível proximal**) e razões de chances não ajustadas para alteração cognitiva.

Variáveis	n (%)	Média (DP)	OR	IC 95%	p
<b>Nível proximal</b>					
Perímetro cefálico atual (cm)		51,4 (1,8)	0,9	0,7-1,2	0,49
Morbidade respiratória	23 (35,4)		1,22	0,44-3,4	0,70
Internação nos últimos 12 m.	4 (6,2)		4,03	0,4-41,0	0,23
z escore < -2 estatura/idade	4 (6,20)		0,8	0,1-6,0	0,82
Z escore < -2 peso/idade	6 (9,2)		0,8	0,14-4,2	0,78
Z escore < -2 IMC/idade	6 (9,2)		0,78	0,15-4,2	0,78
Tratamento fisioterapia atual	5 (7,7)		0,28	0,03-2,70	0,27
Tratamento fonoaudiologia atual	31 (47,7)		1,34	0,50-3,57	0,56
Cursou pré-escola	52 (80)		0,63	0,19-2,13	0,45
Cursa escola pública	47 (72,3)		3,98	1,13-13,9	0,030

**Tabela 4.** Regressão logística **hierarquizada** dos fatores determinantes de alteração cognitiva em idade escolar das crianças nascidas prematuras de muito baixo peso entre 1998 e 2000, RJ

<b>Variáveis/modelos finais</b>	<b>OR ajustada</b>	<b>IC95%</b>	<b>P valor</b>
<b>Modelo do nível distal</b>			
Escolaridade materna	0,76	0,59-0,97	<b>0,028</b>
Escolaridade paterna	1,07	0,84-1,37	0,58
Idade materna	0,94	0,87-1,02	0,16
Renda familiar	0,99	0,99-1,00	0,11
<b>Modelo do nível intermediário I</b>			
Escolaridade materna	0,71	0,56-0,88	<b>0,002</b>
Apgar 5º minuto	0,96	0,45-2,09	0,93
Consultas de pré-natal	0,69	0,49-0,98	<b>0,04</b>
Corticóide neonato	15,94	0,36-708,51	0,15
DBP	1,33	0,12-15,21	0,82
Entubação na sala de parto	0,24	0,02-3,26	0,28
HIC (grau)	1,90	0,71-5,07	0,20
Ventilação mecânica	3,95	0,28-55,42	0,31
Sexo masculino	8,42	1,23-57,40	<b>0,03</b>
Sufrimento fetal	1,40	0,27-7,15	0,70
Surfactante	0,43	0,03-5,35	0,51
<b>Modelo do nível intermediário II</b>			
Escolaridade materna	0,76	0,62-0,93	<b>0,007</b>
Consultas de pré-natal	0,74	0,55-0,99	<b>0,004</b>
Sexo masculino	8,00	1,74-36,87	<b>0,008</b>
Tempo de amamentação	0,71	0,51-0,99	<b>0,04</b>
<b>Modelo do nível proximal</b>			
Escolaridade mãe	0,77	0,63-0,94	<b>0,01</b>
Consultas de pré-natal	0,73	0,54-0,99	<b>0,04</b>
Sexo masculino	7,37	1,54-35,28	<b>0,01</b>
Tempo de amamentação	0,72	0,52-1,00	0,05
Cursa escola pública	1,41	0,28-7,14	0,68

OR: odds ratio IC: intervalo de confiança

## Capítulo IV

### IV.1. Considerações finais

A elevada incidência de alteração cognitiva nos prematuros de muito baixo peso ao nascer é pressuposto confirmado em diversos trabalhos originais e/ou de revisão de diferentes autores e de variadas partes do mundo (Bhutta et al, 2002; Méio et al, 2004; Rodrigues et al, 2006).

Os resultados nacionais, embora poucas pesquisas tenham sido publicadas, mostram-se piores do que os relatados internacionalmente, apesar de diferentes instrumentos psicométricos serem utilizados dificultando a comparação. Méio e colaboradores (2004) encontraram um escore total médio de WIPPSI-R na idade pré-escolar de 75,6 (DP 11,9) em 79 crianças participantes do estudo. Bordin e colaboradores (2001) em uma amostra de 20 crianças na idade escolar (média de 9 anos), observaram que 63% das crianças obtiveram escores médios na escala WISC e 23% escores compatíveis com deficiência mental. Também utilizando a escala de Wechsler (WISC-III), aos 8 anos, mas em coorte de prematuros extremos (< 26 semanas idade gestacional), o *Victorian Infant Collaborative Study* (Anderson e Doyle, 2003) encontrou um quarto da população de estudo com alteração intelectual e um escore total médio de 93.

O desenvolvimento cognitivo infantil, não especificamente o de prematuros, tem sido associado a questões sócio-demográficas e econômicas, as quais mediarão os efeitos nocivos da pobreza no desenvolvimento intelectual (Guo e Harris, 2000; Santos et al, 2008).

No presente estudo, a população é de baixa renda, configurando uma situação sócio-econômica desfavorável, e totalmente constituída por crianças nascidas com peso

inferior a 1500g e com menos de 34 semanas de gestação. Portanto, originalmente buscou-se identificar neste trabalho quais seriam os fatores de risco singulares, particulares a esta população e entre os previamente identificados como associados à alteração cognitiva na população pediátrica em geral, quais os fatores que se aplicariam também a esta população de alto risco.

A escolha da análise hierarquizada como instrumento estatístico de identificação da associação de variáveis biológicas e sociais/ambientais ao desfecho, obedeceu a uma coerência teórico-conceitual. Permitiu avaliar a predominância de determinados fatores de risco plausíveis biologicamente e/ou corroborados na literatura, sem anulação dos demais, e a relação entre estes fatores nos diversos níveis (distal, intermediários e proximal) de influência do desfecho e sua associação com o mesmo, direta ou indireta. Como se trata de um estudo de coorte longitudinal é possível considerar as inter-relações entre os níveis de determinação do desfecho como mecanismos causais, os quais poderiam determinar o desfecho (alteração cognitiva) (Lima et al, 2008).

Transpondo os resultados encontrados no presente modelo de análise para os cuidados assistenciais aplicados pela equipe de saúde a esta população, se pode intervir com orientação específica e/ou tratamento em determinados “elos da cadeia” (variáveis que são fatores de risco).

Assim, considerando-se o resultado final da análise hierarquizada após ajuste das variáveis no presente modelo, especial atenção deve ser dada à escolarização materna, à assistência pré-natal e ao sexo (masculino). Entretanto, variáveis que perderam sua significância estatística ao longo da análise, mas que se mostram em outros trabalhos – com abordagens metodológicas diversas – passíveis de influenciar o desenvolvimento cognitivo, não devem ser ignoradas. O pequeno tamanho amostral pode não ter dado ao

estudo poder estatístico de mostrar a associação de alguns destes fatores de risco. Além disso, variáveis de estímulo psicossocial consideradas na literatura importantes para o desenvolvimento cognitivo infantil e que agiriam sobre o desfecho em um nível proximal não puderam ser amplamente contempladas no presente estudo.

Com relação à variável sexo, pode-se planejar um seguimento mais amíúde do desenvolvimento neuropsicomotor, especialmente nos casos em que outros fatores de risco se somem ao sexo masculino, podendo potencializar seu efeito deletério sobre o desenvolvimento cognitivo. Deve ser dado incentivo ao maior tempo de amamentação, dada a sua plausibilidade biológica: o leite materno como fator promotor do desenvolvimento cerebral, particularmente de crescimento da substância branca, através das altas quantidades de colesterol presente no leite materno (Isaacs et al, 2010). Isaac e colaboradores (2010) observaram um efeito cognitivo benéfico do leite materno seletivo em meninos e particularmente em pré-termos, verificado em exames de imagem. No presente estudo, o tempo de amamentação mostrou efeito protetor, porém com significância estatística limítrofe.

O acesso a serviços de saúde, particularmente a um pré-natal adequado, já foi sinalizado como significativamente importante para prevenção de óbito fetal (Fonseca e Coutinho, 2010) e se mostrou no presente estudo com uma influência (aferida pelo número de consultas no pré-natal) que se estendeu ao desenvolvimento cognitivo na idade escolar na população de pré-termos. Políticas públicas devem ser aprimoradas e/ou implementadas para melhora desta variável, com foco não só no adequado aporte técnico e profissional, mas também na adesão das gestantes, o que talvez perpassse pelo maior acesso à informação.

A mais alta escolaridade materna encontra-se positivamente associada ao

desenvolvimento cognitivo infantil (não especificamente em nascidos de muito baixo peso) direta ou indiretamente, através de uma melhor qualidade de estimulação do ambiente doméstico (Andrade et al, 2005) ou uma renda familiar que permita a aquisição de brinquedos e jogos para as crianças (Santos et al, 2008). Outros autores verificaram associações entre escolaridade materna e desnutrição (Olinto et al, 1993) e escolaridade materna e amamentação (Der et al, 2006). Tanto a desnutrição quanto a amamentação foram consideradas no modelo de análise do presente estudo como passíveis de influenciar o desenvolvimento cognitivo das crianças nascidas prematuras. Deve-se considerar que em futuros estudos sejam contempladas variáveis de estímulo psicossocial como responsividade materna, estilo parental e/ou disponibilidade de brinquedos e jogos para a criança no nível proximal. Uma intervenção possível no que se refere à escolaridade materna como fator de significativa influência sobre o desenvolvimento cognitivo das crianças nascidas prematuras poderia ser propiciar maior acesso à informação e orientação da mãe em reuniões promovidas pela equipe de saúde sobre como estimular seu(ua) filho(a) no ambiente doméstico com os recursos disponíveis.

Certamente, o desenvolvimento cognitivo é um constructo multifatorial e que pode sofrer influência de diversos eventos, tanto em um contexto mais restrito (individual e familiar) quanto em contexto ampliado (vizinhança, cultura em que está inserido o indivíduo). Portanto, é muito difícil abarcar todos os fatores passíveis de influenciar este desenvolvimento. Mais complexa ainda se torna esta questão quando se fala de desenvolvimento cognitivo em um indivíduo em constante evolução e que teve seu cérebro moldado por vários fatores biológicos e ambientais devido ao nascimento prematuro.

De qualquer maneira, a identificação de fatores de risco para alteração cognitiva na população de prematuros possibilita o encaminhamento para intervenções capazes de alterar o curso do desenvolvimento favoravelmente e precocemente, o que significa aproveitar o período de maior plasticidade cerebral.

Programas de saúde pública podem ser planejados a partir da identificação precoce dos fatores de risco nos nascidos prematuros, visando prevenir e intervir e propiciando melhores habilidades cognitivas e de linguagem que os tornariam mais aptos à realização acadêmica, com um melhor desempenho escolar e real e contributiva inclusão social no futuro.

No nosso meio aonde as dificuldades sociais são inúmeras, aonde ocorrem problemas relacionados ao retorno dos pacientes às consultas, torna-se difícil a realização de estudos longitudinais de médio e longo prazo. Apesar destas dificuldades, conseguimos desenvolver um trabalho avaliando em idade escolar cerca de 70% da população de crianças nascidas prematuras incluídos na coorte original. Isto nos estimula a continuar nesta linha de pesquisa, tentando identificar as falhas durante o processo e procurando minimizá-las.

## Capítulo V

### V.1. Referências bibliográficas

Abernethy LJ, Palapaniappan M, Cooke RW. I. Quantitative magnetic resonance imaging of the brain in survivors of very low birth weight. *Arch Dis Child* 2002; 87: 279-283.

Adair LS. Developing world perspective: the importance of growth for short-term health. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2010; 65:71-9; discussion 79-83

Agarwal P, Lim SB. Long-term follow-up and outcome of extremely-low-birth-weight (ELBW) infants. *Ann Acad Med Singapore* 2003; 32: 346-353.

Allen MC. Preterm outcomes research: a critical component of neonatal intensive care. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8: 221-233.

Allen M. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants. *Curr Opin Neurol* 2008; 21: 123-128.

Almeida LS, Lemos G, Guisande MA, Primi R. Inteligência, escolarização e idade: normas por idade ou série escolar? *Aval Psicol* 2008; 7: 117-125.

Ancil AO, Joshi GB, Lucas WE, Little WA, Callagan DA. Prematurity: a more precise approach to identification. *Obstet Gynecol.* 1964; 24:716-721.

Anderson JW, Johnstone BM, Remley DT. Breast-feeding and cognitive development: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999; 70:525-535.

Anderson P, Doyle L., for the Victorian Infant Collaborative Study Group. Neurobehavioral outcomes of school-age children who were born extremely low birth weight or very preterm in the 1990s. *J Am Med Assoc* 2003; 289: 3264-3272.

Andrade SA, Santos DN, Bastos AC, Pedromonico MRM, Almeida-Filho N, Barreto ML. Family environment and child's cognitive development: an epidemiological

approach. *Rev Saude Pública* 2005; 39(4): 606-611.

Arendt RE, Short EJ, Singer LT, Minnes S, Hewitt J, Flynn S et al. Children prenatally exposed to cocaine: developmental outcomes and environmental risks at seven years of age. *J Dev Behav Pediatr* 2004; 25: 83-90.

Aylward GP. Cognitive and neuropsychological outcomes: more than IQ scores. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8: 234-240.

Ballard JL, Khoury JC, Wedig K., Wang L, Eilers-Ealsman BL, Lipp R, 1991. New Ballard score, expanded to include extremely premature infants. *J. Pediatr*, 119 (3): 417- 423.

Bancalari E, Claure N, Sosenko IR. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol* 2003; 8: 63-71.

Barría RM, Flández-J A. Leucomalacia y ecogenicidad periventricular en prematuros de muy bajo peso al nacer. *Rev Neurol* 2008; 47: 16-20.

Benton D. The influence of dietary status on cognitive performance of children. *Mol Nutr Food Res* 2010; 54: 457-470.

Bhutta AT, Anand KJS. Vulnerability of the developing brain: neuronal mechanisms. *Clin Perinatol* 2002; 29: 357-372.

Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJS. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm – a meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 728-737.

Boardman JP, Counsell SJ, Rueckert D, Kapellou O, Bhatia KK, Aljabar P et al. Abnormal deep grey matter development following preterm birth detected using deformation-based morphometry. *NeuroImage* 2006; 32: 70-8.

Bordin MBM, Linhares MBM, Jorge SM. Aspectos cognitivos e comportamentais na média meninice de crianças nascidas pré-termo e com muito baixo peso. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*. 2001; 17: 49-57.

Brasil LAS. Experiências pedagógicas baseadas na Teoria de Piaget. Rio de Janeiro: Forense-Universitária; 1979

Breslau N, Paneth NS, Lucia VC. The lingering academic deficits of low birth weight children. *Pediatrics* 2004; 114: 1035-1040.

Bronfenbrenner U, Ceci SJ. Nature-nurture reconceptualized in developmental perspective: a bioecological model. *Psychol Rev* 1994; 101: 568-586.

Brown Nc, Doyle LW, Bear MJ, Inder TE. Alterations in neurobehavior at term reflect differing perinatal exposures in very preterm infants. *Pediatrics* 2006; 118: 2461-2471.

Buck GM, Msall ME, Schisterman GF, Lyon NR, Rogers BT. Extreme prematurity and school outcomes. *Pediatr Perinat Epidemiol* 2000; 14: 324-331.

Butcher PR, Braeckel K, Bouma A, Einspieler C, Stremmelaar EF, Bos AF. The quality of preterm infants' spontaneous movements: an early indicator of intelligence and behavior at school age. *J Child Psychol Psychiatry* 2009; 50(8): 920-30.

Casey PH, Whiteside-Mansell L, Barret K, Bradley RH, Gargus R. Impact of prenatal e/ou postnatal growth problem in low birth weight preterm infants on school-age outcomes: an 8-year longitudinal evaluation. *Pediatrics* 2006; 118: 1078-86.

Cashore WJ. The neurotoxicity of bilirubin. *Clin Perinatol* 1990; 17: 437-447.

Chaudari S, Otiv M, Chitale A, Hoge M, Pandit A, Mote A. Biology versus

environment in low birth weight children. *Indian Pediatr* 2005; 17: 763-770.

Chiodi MG, Wechsler SM. Escala de Inteligência WISC-III e Bateria de Habilidades Cognitivas Woodcock-Johnson-III: Comparação de Instrumentos. *Avaliação Psicológica* 2009; 8: 313-324.

Chor D, Lima CRA. Aspectos epidemiológicos das desigualdades raciais em saúde no Brasil. *Cad Saúde Pública* 2005; 21(5): 1586-94.

Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003; 8: 73-81.

Cooke RWI. Perinatal and postnatal factors in very preterm infants and subsequent cognitive and motor abilities. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: 60-63.

Costa DI, Azambuja LS, Portuguese MW, Costa JC. Avaliação neuropsicológica da criança. *J Pediatr (Rio J)* 2004; 80: 111-116.

Costeloe K. EPICure: facts and figures: why preterm labour should be treated. *BJOG* 2006 doi: 10.1111/j.1471-0528.

Cruz MBZ. WISC III: Escala de Inteligência Wechsler para Crianças: Manual de Avaliação Psicológica 2005; 4: 199-201.

De Ceccatty M. A inteligência pré-verbal e a evolução biológica dos sinais aos símbolos. In Soulé M e Cyrulnik B. *A inteligência anterior à palavra*. Porto Alegre: Artes Médicas 1999.

Delaney-Black V, Covington C, Templin T, Ager J, Nordstrom-Klee B, Martier S, Leddik L, Czerwinski H, Sokol RJ. Teacher-Assessed Behavior of Children Prenatally Exposed to Cocaine. *Pediatrics* 2000; 106: 782-791.

Der G, Batty GD, Deary IJ. Effect of breast feeding on intelligence in children:

prospective study, sibling pairs analysis, and meta-analysis. *BMJ* 2006  
doi:10.1136/bmj.38978.699583.55

de Weerth C, van Hees Y, Buitelaar JK. Prenatal maternal cortisol levels and infant behavior during the first 5 months. *Early Hum Dev* 2003; 74: 139-151.

Do Espírito Santo JL, Portuguese MW, Nunes MI. Cognitive and behaviour status of low birth weight preterm children raised in a developing country at preschool age. *J Pediatr (Rio J)* 2009; 85: 35-41.

Dos Santos MS, Xavier AS, Nunes AIBL. *Psicologia do desenvolvimento: teorias e temas contemporâneos*. Distrito Federal: Editora Liberlivro Brasília; 2009.

Doyle LW. Outcome at 5 years of age of children 23 to 27 weeks' gestation: refining the prognosis. *Pediatrics* 2001; 108: 134-141.

Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA, Wrage LA, Poole K. Validation of the National Institute of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2005; 116: 1353-60.

EPI INFO versão 3,5 – The Division of Surveillance and Epidemiology, Epidemiology Program Office, Centers of Disease Control and Prevention (CDC).

Federenko Is, Wadhwa PD. Womens' mental health during pregnancy influences fetal and infant developmental and health outcomes. *CNS Spectr* 2004; 9: 198-206.

Finnström O, Gaddlin PO, Leijon I, Samuelson S, Wadsby M. Very low birth weight children at school age: academic achievement, behavior and self-esteem and relation to risk factors. *J Matern Fetal Med* 2003; 14: 75-84.

Flabiano FC, Bühler KECB, Limongi SCO. Desenvolvimento cognitivo e de linguagem expressiva em um par de gêmeos dizigóticos: a influência da Síndrome de Down e da prematuridade associada ao muito baixo peso. *Rev Soc Bras Fonoaudiol*. 2009; 14(2): 267-74.

Fonseca SC e Coutinho ESF. Fatores de risco para mortalidade fetal em uma maternidade do Sistema Único de Saúde, Rio de Janeiro, Brasil: estudo caso-controlado. *Cad Saúde Pública* 2010; 26:240-252.

Fowden AL, Forhead AJ. Endocrine mechanisms of intrauterine programming. *Reproduction* 2004; 127: 515-526.

Frye RE, Malmberg B, deSouza L, Swank P, Smith K, Landry S. Increased prefrontal activation in adolescents born prematurely at high risk during a reading task. *BRES* 2009; doi:10.1016/j.brainres.2009.09.091.

Gale CR, O'Callaghan FJ, Godfrey KM, Law CM, Martyn CN. Critical periods of brain growth and cognitive function in children. *Brain* 2004; 127(2):321-9.

Gimenez M, Junqué C, Narberhaus A, Bargalló N, Botet F, Mercader JM. White matter volume and concentration reductions in adolescents with history of preterm birth: a voxel-based morphometry study. *Neuroimage* 2006; 32: 1485-1498.

Gluckman PD, Hanson MA. Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. *Science* 2004; 305: 1733-1736.

Gozzo Y, Vohr B, Lacadie C, Hampson M, Katz KH, Maller-Kesselman J, Schneider KC, Peterson BS, Rajeevan N, Makuch RW, Cponstable RT, Ment LR. Alterations in neural connectivity in preterm children at school-age. *Neuroimage* 2009; 48:458-463.

Greenough A. Late respiratory outcomes after preterm birth. *Early Hum Dev* 2007; 83: 785-8.

Gray PH, O'Callaghan MJ, Poulsen L. Behaviour and quality of life at school-age of children who had bronchopulmonary dysplasia. *Early Hum Dev* 2007; 84: 1-8.

Gressens P, Rogido M, Paindaveine B, Sola A. The impact of neonatal intensive

- care practices on the developing brain. *J Pediatr* 2002; 140: 646-653.
- Guarini A, Sanavini A, Fabbri C, Alessandroni R, Faldella G, Karmiloff-Smith A. Reconsidering the impact of preterm birth on language outcome. *Early Hum Dev* 2009; 85: 639-45.
- Guo G, Harris KM. The mechanisms mediating the effects of poverty on children's intellectual development. *Demography* 2000; 37: 431-447.
- Hack M, Klein N, Taylor HG. School-age outcomes of children of extremely low birth weight and gestational age. *Semin Neonatal* 1996; 1: 277-288.
- Hack M, Fanaroff AA. Outcomes of children of extremely low birth weight and gestational age in the 1990s. *Semin Neonatol.* 2000; 5:89-106.
- Hack M, Flannery DJ, Schluchter M, Cartar L, Borawski E, Klein N. Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002; 346: 149-157.
- Hanke C, Lohaus A, Gawrilow C, Hartke I, Köhler B, Leonhardt A. Preschool development of very low birth weight children born 1994-1995. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 159-164.
- Hintz SR, Kendrick DE, Kennedy W, Higgins RD, Nichd Neonatal Research Network. Gender differences in neurodevelopmental outcomes among preterm, extremely-low-birthweight infants. *Acta Paediatr* 2006; 95: 1239-1248.
- Holt KS. *Child development – diagnosis and assesment*. London: Butterworth-Heinemann Ltd.; 1991.
- Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, Fanaroff AA, Kilpatrick S, LaCorte M, Phibbis R, Soll RF. Trends in mortality of very low birth weight infants, 1991-1999. *Pediatrics* 2002; 110: 143-151.
- Horowitz FD. The concept of risk: a reevaluation. In Friedman SL, Sigman MD

(Eds). The psychological developmental of birthweight children. Norwood: Able; 1992, p.61-88.

Huizink AC, Robles de Medina PG, Mulder EJ, Visser GH, Buitelaar JK. Stress during pregnancy is associated with developmental outcome in infancy. *J Child Psychol Psychiatry* 2003; 44: 810-818.

Isaacs EB, Gadian DG, Sabatini S, Chong WK, Quinn BT, Fischl BR, Lucas A. The effect of early human diet on caudate volumes and IQ. *Pediatr Res* 2008; 63: 308-314.

Isaacs EB, Fischl BR, Quinn BT, Chong WK, Gadian DG, Lucas A. Impact of breast milk on intelligence quotient, brain size, and white matter development. *Pediatr Res* 2010 67: 357-362.

Ivanovic DM, Leiva BP, Pérez HT, Olivares MG, Diaz NS, Urrutia MSC et al. Head size and intelligence, learning, nutritional status and brain development Head, IQ, learning, nutrition and brain. *Neuropsychologia* 2004; 42: 1118-31.

Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Resp Care Med* 2001; 163: 1723-1729.

Johnson S, Fawke J, Hennessy E, Rowell V, Thomas S, Wolke D et al.

Neurodevelopmental disability through 11 years of age in children born before 26 weeks of gestation. *Pediatrics* 2009; 124: 249-257.

Kass JH, Jain N. Neural plasticity. *In: Wong-Rilley. Neuroscience secrets. Philadelphia: Hanley e Belfus Inc. 2000; 373-383.*

Kesler SR, Reiss AL, Vohr B, Watson C, Schneider KC, Katz MS, Maller-Kesselman MS, Silbereis J, Constable RT, Makuch RW, Ment LR. Brain volume reductions within multiple cognitive systems in male preterm children at age

twelve. *J Pediatr* 2008; 152: 513-520.

van Kessel-Feddema B, Sondaar M, Kleine M, Veraak C. Concordance between school outcomes and developmental follow-up results of very preterm and/or low birth weight children at the age of 5 years. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 693-899.

Kirkegaard I, Obel C, Hedegaard M, Herlksen TB. Gestational age and birth weight in relation to school performance of 10-year-old children: a follow-up study of children born after 32 completed weeks. *Pediatrics* 2006; 118: 1600-1607.

Khwaja O, Volpe JJ. Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93: 153-61.

Koeppen-Schomerus G, Eley TC, Wolke D, Gringas P, Plomin R. The interaction of prematurity with genetic and environmental influences on cognitive development in twins. *J Pediatr* 2000; 137: 527-533.

Kuban KCK, Allred EN, O'Shea M, Paneth N, Westra S, Miller C, Rosman NP, Leviton A. Developmental correlates of head circumference at birth and two years in a cohort of extremely low gestational age newborns. *J Pediatr* 2009; 155:344-349.

Lamy ZC, Gomes MASM, Gianini NOM, Hennig MAS. Atenção humanizada ao recém-nascido de baixo peso – Método Canguru: a proposta brasileira. *Cien Saúde Colet* 2005; 10: 659-668.

Landry SH, Smith KE, Swank PR. The importance of parenting during early childhood for school-aged development. *Dev Neuropsychol* 2003; 24: 559-591.

Lauterbach MD, Raz S, Sander CJ. Neonatal hypoxic risk in preterm birth infants: the influence of sex and severity of respiratory distress on cognitive recovery. *Neuropsychology* 2001; 15: 411-420.

Lavoie PM, Pham C, Jang KL. Heritability of Bronchopulmonary Dysplasia, Defined According to the Consensus Statement of the national Institutes of Health. *Pediatrics* 2008; 122: 479-485.

Lefèvre AB. Exame neurológico evolutivo do pré-escolar normal. 2ª edição, São Paulo: Sarvier; 1976.

Leis Marquez MT, Guzman-Huerta E. Maternal nutrition effect on fetus development and pregnant woman health. *Ginecol Obstet Mex* 1999; 67: 113-138.

Lent R. Cem bilhões de neurônios – conceitos fundamentais de neurociências. Rio de Janeiro: Editora Atheneu; 2002.

Lima S, Carvalho ML, Vasconcelos AGG. Proposta de modelo hierarquizado aplicado à investigação de fatores de risco de óbito infantil neonatal. *Cad Saúde Pública* 2008; 24: 1910-1916.

Linhares MBM, Chimello JT, Bordin MBM, Carvalho AEV, Martinez FE. Desenvolvimento psicológico na fase escolar de crianças nascidas pré-termo em comparação com crianças nascidas a termo. *Psicologia: Reflexão e Crítica* 2005; 18(1): 109-117.

Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics* 1963; 32:793-800.

Luu TM, Ment LR. Lasting effects of preterm birth and neonatal brain hemorrhage at 12 years of age. *Pediatrics* 2009; 123: 1037-1044.

Magalhães LC, Catarina PW, Barbosa VM. A comparative study of the perceptual and motor performance at school age of preterm and full term children. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61(2-A):250-255.

Mannerkoski MK, Aberg LE, Autti TH, Hoikkala M, Sarna S, Hieikala HJ. Newborns at risk for special education placement: a population based study. *Eur J Paediatr Neur* 2007; 11: 223-231.

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.

Martorell R, Nguyen P. Interrelationship between growth and development in low and middle income countries. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2010; 65: 99-118, discussion 118-121.

Martorell R, Horta BL, Adair LS, Stein AD, Richter L, Fall CH, Bhargava SK, Dey Biswas SK, Perez L, Barros FC, Victora CG and CHORTSG. Weight gain in the first two years of life is an important predictor of schooling outcomes in pooled analyses from five birth cohorts from low and middle-income countries. *J Nutr* 2010; 140: 348-354.

McCormick MC, Brooks-Gunn J, Buka SL, Goldman J, Yu J, Salganik M et al.

Early intervention in low birth weight premature infants: results at 18 years of age for the Infant Health Development Program. *Pediatrics* 2010; 117: 771-780.

McGrath M, Sullivan M. Testing proximal and distal protective processes in preterm high-risk children. *Issues Compr Pediatr Nurs* 2003; 26: 59-76.

Méio MDBB, Lopes CS, Morsch DS, Monteiro APG, Rocha SB, Borges RA et al. Desenvolvimento cognitivo de crianças prematuras de muito baixo peso na idade pré-escolar. *J Pediatr (Rio J)* 2004; 80: 495-502.

Mello RR, Dutra MV, Ramos JR, Daltro P, Boechat M, Lopes JM. Neonatal risk factors for respiratory morbidity during the first year of life among premature infants. *Sao Paulo Med J.* 2006;124(2):77-84.

Mello RR, Dutra MVP, Lopes JMA. Morbidade respiratória no primeiro ano de vida de prematuros egressos de uma unidade pública de tratamento intensivo neonatal. *J Pediatr (Rio J)* 2004; 80: 503-510.

Mello RR, Dutra MV, Ramos JR, Daltro P, Boechat M, Andrade Lopes JM. Lung mechanics and high-resolution computed tomography of the chest in very low birth weight premature infants. *Sao Paulo Med J.* 2003;121(4):167-72.

Mendes DD, Mari JJ, Singer M, Barros GM, Mello AF. Estudo de revisão dos fatores biológicos, sociais e ambientais associados com o comportamento agressivo. *Rev Bras Psiquiatr* 2009; 31: 77-85.

Menezes DCS, Leite IC, Schramm JMA, Leal MC. Avaliação da peregrinação

anteparto numa amostra de puérperas no Município do Rio de Janeiro, Brasil, 1999-2001. *Cad Saúde Pública* 2006; 22(3): 553-9.

Ministério da Saúde. Atenção humanizada ao recém-nascido de baixo peso – Método Mãe-canguru – Manual Técnico. Brasília; 2002

Monset-Couchard M, de Bethmann O, Kastler B. Mid and long-term outcome of 166 premature infants weighing less than 1,000g at birth, all small for gestational age. *Biol Neonate* 2002; 81: 244-254.

Moon NM, Monay HA, Gray PH. Developmental patterns from 1 to 4 years of extremely preterm infants who required home oxygen therapy. *Early Hum Dev.* 2007; 83: 209-216.

MS/SVS/DASIS, 2006. Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos/SINASC. <http://www.tabnet.datasus.gov.br/cgi.tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def> (acessado em 22 de agosto de 2010)

Mu S-C, Lin, C-H, Chen Y-L, Chang C-H. Relationship between perinatal and neonatal indices and intelligence quotient in very low birth weight infants at the age of 6 or 8 years. *Pediatr Neonatol* 2008; 49: 13-18.

Narberhaus A, Segarra D, Caldu X et al. Gestational age at preterm birth in relation to corpus callosum and general cognitive outcome in adolescents. *J Child Neurol* 2007a; 22: 761-765.

Narberhaus A, Pueyo-Benito R, Segarra-Castells MD, Perapoch-López J, Botet-Mussons F, Junqué C. Disfunciones cognitivas a largo plazo relacionadas com La prematuridad. *Rev Neurol* 2007b; 45: 224-228.

Nascimento E, Figueiredo VLM. WISC-III e WAIS-III: alterações nas versões originais americanas decorrentes das adaptações para uso no Brasil. *Psicologia: Reflexão e Crítica* 2002; 15: 603-612.

Neisser U, Gwyneth Bouchard Jr TJ, Boykin AW, Brody N, Ceci SJ, Halpern DF, Loehlin JC, Perloff R, Sternberg RJ, Urbina S. Intelligence: knows and unknowns. *American Psychologist* 1996; 51: 77-101.

Neubauer A-P, Voss W, Kattner E. Outcome of extremely low birth weight survivors at school age: the influence of perinatal parameters on neurodevelopment. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 87-95.

Consensus development panel on the effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcome. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *JAMA* 1995; 273: 413-418.

Olinto MTA, Victora CG, Barros FC, Tomasi S. Determinantes da desnutrição infantil em uma população de baixa renda: um modelo de análise hierarquizado. *Cad Saúde Pública* 1993; 9: 14-27.

Oliveira AE. Modelos de risco na psicologia do desenvolvimento. *Psicologia:*

Teoria e Pesquisa 1998; 14: 19-26.

Organização Mundial de Saúde (OMS) 2007. [http://www.who.int/growthref/who2007\\_bmi\\_for\\_age/en/index.html](http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/index.html) (acessado em 22 de agosto de 2010)

Osório MM. Fatores determinantes da anemia em crianças. *J Pediatr (Rio J)* 2002; 78(4): 269-278.

Panneth N. Does transient hypothyroxinemia cause abnormal neurodevelopment in premature infants? *Clin Perinatol* 1998; 25: 627-643.

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 1500g. *J Pediatr* 1978; 92: 529-534.

Patra K, Wilson-Costello D, Taylor HG, Mercuri-Minichi N, Hack M. Grades I-II intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants: effects on neurodevelopment. *J Pediatr* 2006; 49:169-173.

Perlman JM. Neurobehavioral deficits in premature graduates of intensive care – potential medical and neonatal environmental risk factors. *Pediatrics* 2001; 108: 1339-1348.

Piaget J. A epistemologia genética. Petrópolis RJ: Editora Vozes Ltda; 1972

Piaget J. A equilibração das estruturas cognitivas – problema central do desenvolvimento. Rio de Janeiro: Zahar Editores; 1976

Piek JP, Dawson L, Smith LM, Gasson N. The role of early fine and gross motor development on later motor and cognitive ability. *Hum Mov Sci* 2008; 27(5): 668-81.

Piovesana AMMSG, Gonçalves VMG. Neuroplasticidade. In: Moura-Ribeiro MVL, Gonçalves VMG. Neurologia do desenvolvimento da criança. Rio de Janeiro: Livraria e Editora Revinter Ltda. 2006; 130-141.

Power C, Jefferis BJ, Manor O, Hertzman C. The influence of birth weight and socioeconomic position on cognitive development: does the early home and learning environment modify their effects? *J Pediatr* 2006; 148:54-61.

Powers GC, Ramamurthy R, Schoolfield J, Matula K. Postdischarge growth and development in a predominantly hispanic, very low birth weight population. *Pediatrics* 2008; 122: 1258-1265.

Reiss AL, Kesler SR, Vohr B, Duncan CC, Katz KH, Pajot S, Schneider KC, Makuch RW, Ment LR. Sex differences in cerebral volumes of 8-year-olds Born preterm. *J Pediatr* 2004; 145: 242-249.

Ribas AFP, Moura MLS. Responsividade materna: uma investigação em contexto

urbano brasileiro. *Rev Bras Crescimento Desenvolv Hum* 2006; 16 (1): 1-11.

Roberts G, Bellinger D, McCormick MC. A Cumulative risk factor model for early identification of academic difficulties in premature and low birth weight infants. *Matern Child Health J* 2007; 11: 161-172.

Rodrigues MCC, Mello RR, Fonseca SC. Learning difficulties in schoolchildren born with very low birth weight. *J Pediatr (Rio J)* 2006; 82: 6-14.

Roberts G, Bellinger D, McCormick MC. A cumulative risk factors model for early identification of academic difficulties in premature and low birth weight infants. *Matern Child Health* 2007; 11: 161-172.

Rugolo LMSS. Growth and developmental outcomes of extremely preterm infant. *J Pediatr (Rio J)*. 2005; 81 (1Supl): 101-110.

Sansavini A, Guarini A, Alessandroni R, Faldella G, Giovanelli G, Salvioli G. Are early grammatical and phonological working memory abilities affected by preterm birth? *J Commun Disord* 2007; 40: 239-56.

Santa Maria-Mengel MR, Linhares MBM. Risk factors for infant developmental problems. *Rev Latino-am Enfermagem*. 2007; 15: 837-42.

Santos DN, Assis AMO, Bastos ACS, Santos LM, Santos CAST, Strina A, Prado MS, Almeida-Filho NM, Rodrigues LC, Barreto ML. Determinants of cognitive function in childhood: a cohort study in a middle income context. *BMC Public*

Health 2008; 8: 202-217.

Schaap AI, Wolf I, Bruinse IW, Ilaas IS, van Ertbruggen I, Treffers PE. School performance and behaviour in extremely preterm growth-retarded infants. *European J Obstetr Gynecol Reproductive Biol* 1999; 86: 43-49.

Scher MS. Neurophysiological assessment of brain function and maturation: I. a measure of brain adaptation in high risk infants. *Pediatr Neurol* 1997; 16: 191-198.

Schmidt B. Avaliando o prognóstico de longo prazo no RNMBP como estratégias para melhorar o cuidado neonatal. 5º Simpósio Internacional de Neonatologia do Rio de Janeiro; 2006 Sept 29. Rio de Janeiro: Brasil; 2006.

Shonkoff JP, Phillips DA, Editors. *From neurons to neighborhoods: the science of early childhood development*. Washington: National Academy Press; 2000

Short EJ, Klein NK, Lewis BA, Fulton S, Eisengart S, Kerckmar C et al. Cognitive and academic consequences of bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight: 8-year-old outcomes. *Pediatrics* 2003; 112: 359-66.

Silveira MF, Santos IS, Barros AJD, Matijcsevich A, Barros FC, Victora CG. Aumento da prematuridade no Brasil: Revisão de estudos de base populacional. *Rev Saúde Pública*. 2008; 42(5): 957-64.

Smith KE, Landry SH, Swank PR. The role of early maternal responsiveness in supporting school-age cognitive development for children who vary in birth status.

Pediatrics 2006; 117: 1608-1617.

Sood B, Delaney-Black V, Covington C, Nordstrom B, Klee JÁ, Templin T, Janisse J, Martier S, Sokof J. Prenatal alcohol exposure and childhood behavior at age 6 to 7 years: I. Dose-Response Effect. Pediatrics 2001; 108: 34-44.

Soraisham AS, Amin HJ, Al-Hindi MY, Singhal N, Sauve RS. Does necrotising enterocolitis impact the neurodevelopmental and growth outcomes in preterm infants with birthweight  $\leq$  1250g? J Paediatr Child Health 2006; 42: 499-504.

Soria-Pastor S, Gimenez M, Narberhaus A, Falcon C, Botet F, Bargallo N, Mercader JM, Junque C. Patterns of cerebral white matter damage and cognitive impairment in adolescents born very preterm. Int J Neurosc 2008; 26: 647-654.

Stelmach T, Kallas E, Pisarev H, Talvik T. Antenatal risk factors associated with unfavorable neurologic status in newborns and at 2 years of age. J Child Neurol 2004; 19: 116-122.

Stoelhorst GM, Rijken M, Martens SE, Brand R, den Ouden AL, Wit JM, Veen S. Changes in neonatology: comparison of two cohorts of very preterm infants (gestational age  $<$  32 weeks): the Project On Preterm and Smaller for Gestational Age Infants 1983 and the Leiden follow-up Project on Prematurity 1996-1997. Pediatrics 2005; 115: 396-405.

Tanaka K, Kon N, Ohkawa N, Yoshikawa N, Shimiz T. Does breastfeeding in the neonatal period influence the cognitive function of very low birth weight infants at 5

years of age? *Brain Dev* 2009; 31: 288-293.

Tanner JM. *Foetus into man: physical growth from conception to maturity – Rev. and enl.* Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press; 1990.

Taylor HG, Burant CJ, Holding PA, Klein N, Hack M. Sources of variability in sequelae of very low birth weight. *Child Neuropsychol* 2002; 8: 163-78.

Taylor HG, Klein N, Hack M. School-age consequences of birth weight less than 750g: a review and update. *J Dev Neuropsychol* 2000; 17(3):289-321.

Thompson DK, Warfield SK, Carlin JB, Pavlovic M, Wang HX, Bear M et al. Perinatal risk factors altering regional brain structure in the preterm infant. *Brain* 2007; 130:667-677.

Tsou KI, Tsao PN. Taiwan infant development collaborative study group. The morbidity and survival of very low birth weight infants in Taiwan. *Acta Paediatr Taiwan* 2003; 44: 349-355

Van de Bor M, den Ouden L. School performance in adolescents with and without periventricular-intraventricular hemorrhage in the neonatal period. *Semin Perinatol* 2004; 28:295-303.

Vasconcelos AGG, Almeida RMV, Nobre FF. Path analysis and multi-criteria decision making: an approach for multivariate model selection and analysis in health. *Ann Epidemiol* 2001;11: 377-84.

Victora CG, Huttly SR, Fuchs SC, Olinto MTA: the role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach. In *J Epidemiol* 1997; 26: 224-7.

Vohr BR, Allen M. Extreme prematurity – the continuing dilemma. *N Engl J Med* 2005; 352: 71-72.

Vohr BR, Wright LL, Dusik 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.

Vohr BR, Wright LL, Poole WK, McDonald SA. Neurodevelopmental outcomes of extremely low boirth weight infants < 32 weeks' gestation between 1993 and 1998. *Pediatrics* 2005; 16: 635-643.

Volpe J, Khwaja O. Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008; 93: 153-161.

Volpe J. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol* 2009; 8:110-124.

Wang L-W, Wang S-T, Huang C-C. Preterm infants of educated mothers have better outcome. *Acta Paediatrica* 2008; 97: 558-573.

Wechsler D. WISC-III: Escala de Inteligência Wechsler para Crianças – adaptação

brasileira da 3ª edição. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2002.

Winnicott DW. Da pediatria à psicanálise: textos selecionados. Rio de Janeiro: Editora Francisco Alves; 1988

Wood NS, Costeloe K, Gibson AT, Hennessy EM, Marlow N, Wilkinson AR, for the EPICure Study Group. The EPICure study: growth and associated problems in children born at 25 weeks of gestational age or less. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2003; 88: 492-500.

Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson AR. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. *N Engl J Med*; 343: 378-384.

Woodward LJ, Moor S, Hood KM, Champion PR, Foster-Cohen S, Inder TE et al. Very preterm children show impairments across multiple neurodevelopmental domains by age 4 years. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009; 94: 339-44.

Wu T-C, Chen P-H. Health consequences of nutrition in childhood and early infancy. *Pediatr Neonatol* 2009; 50: 135-142.

Yeh TF, Lin YJ, Lin HC, Huang CC, Hsieh WS, Lin CH, Tsai CH. Outcomes at school-age after postnatal dexamethasona therapy for lung disease of prematurity. *N Engl J Med* 2004; 350: 1304-1313.

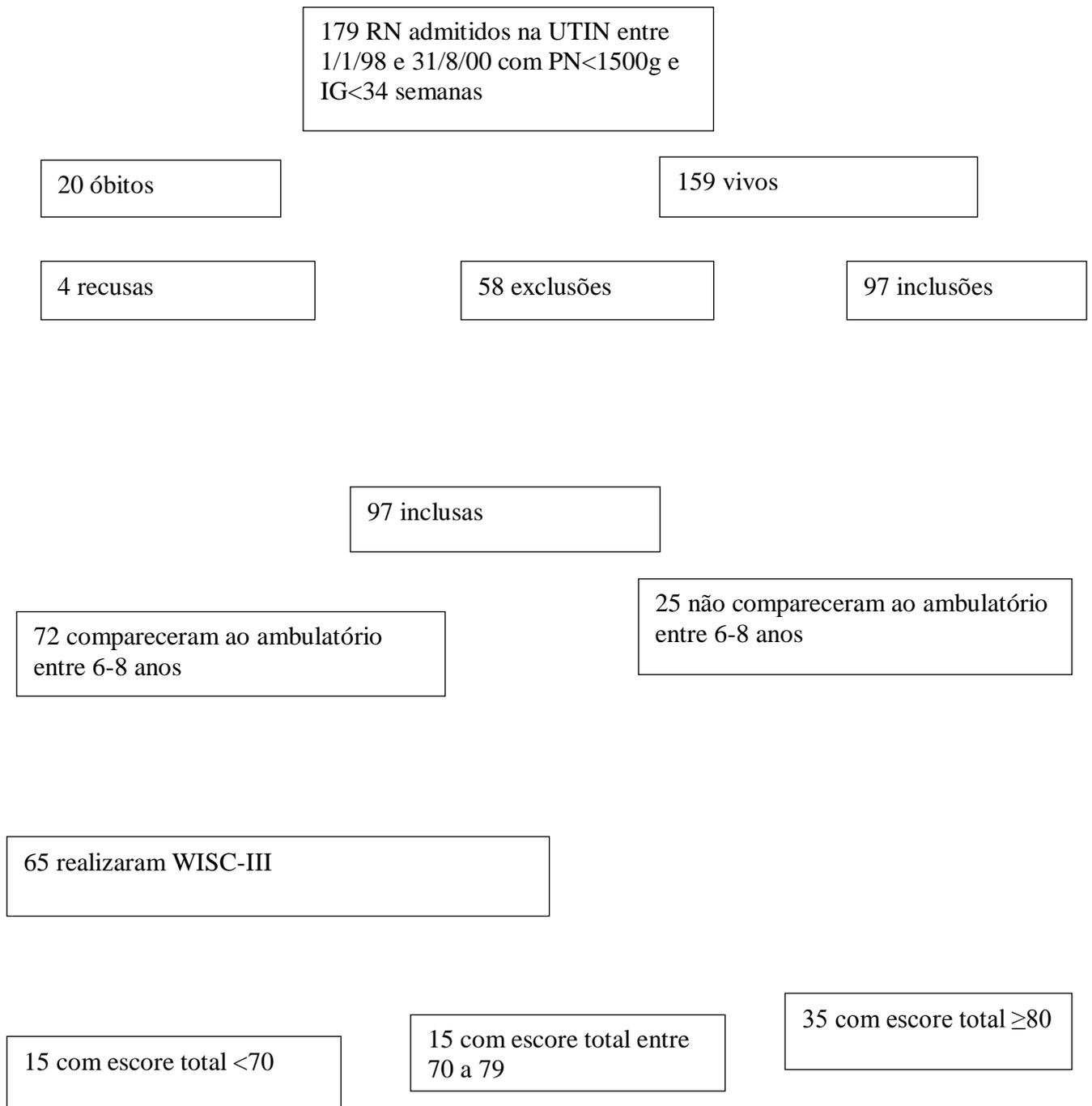
Yeung WJ, Linver MR, Brooks-Gunn J. How money matters for young children's development parental investment and family processes. *Child Dev* 2002; 73: 1861-1879.

Yost CC, Soll LF. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001456

Zomignani AP, Zambelli HJL, Antonio MARGM. Cerebral development in preterm newborn infants. *Rev Paul Pediatr.* 2009; 27(2):198-203.

## V.2. Apêndices

### V.2.1. Fluxograma da população de estudo



V.2.2. Tabela de resultados complementares: Comparação das **proporções** entre as **características dos recém-nascidos** da população participante do estudo e do grupo de perdas

<b>Características dos recém-nascidos</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>p</b>
Sexo masculino			0,12
Participantes	35	53,8	
Perdas	12	37,5	
Sufrimento fetal			0,91
Participantes	21	32,3	
Perdas	10	31,3	
Parto cesáreo			0,82
Participantes	33	50,8	
Perdas	17	53,1	
Entubação traqueal na sala de parto			0,16
Participantes	16	24,6	
Perdas	4	12,5	
Uso de surfactante			0,83
Participantes	21	32,3	
Perdas	11	34,4	
Uso de Ventilação mecânica			0,72
Participantes	28	43,0	
Perdas	15	46,9	
Doença da membrana hialina			0,71
Participantes	31	47,7	
Perdas	14	43,8	
Displasia broncopulmonar			0,21
Participantes	15	23,1	
Perdas	4	12,5	
Pneumonia neonatal			0,12
Participantes	20	30,8	
Perdas	15	46,9	
Hemorragia			0,14

intracraniana			
Participantes	19	29,2	
Perdas	5	15,6	
Septicemia			0,38
Participantes	41	63,1	
Perdas	23	71,9	

---

V.2.3. Tabela de resultados complementares: Comparação de **médias** entre as **características dos recém-nascidos** pertencentes à população participante do estudo e o grupo de perdas

Características dos recém-nascidos	n	Média	Desvio padrão	p
Peso de nascimento (g)				0,16
Participantes	65	1089	233,4	
Perdas	32	1160	228,4	
Idade Gestacional (semanas)				0,05
Participantes	65	28s 3d	2,2	
Perdas	32	29s	2,2	
Tempo de uso de ventilação mecânica (horas)				0,23
Participantes	29	342,2	431,9	
Perdas	15	192,2	276,9	
Tempo de uso de oxigenioterapia (horas)				0,65
Participantes	54	644,1	800,8	
Perdas	23	473,9	538,2	
Tempo de				0,49

internação

(dias)

Participantes	65	59,4	26,9
Perdas	32	55,6	24,5

---

V.2.4. Tabela de resultados complementares: Comparação das **proporções** entre as **características sociodemográficas e maternas** da população pertencente ao estudo e o grupo de perdas

Características maternas	n	%	p
Nenhuma consulta pré-natal			0,84
Participantes	3	4,6	
Perdas	1	3,1	
Idade inferior a 20 anos			0,89
Participantes	8	12,3	
Perdas	5	15,6	
Hipertensão arterial			0,91
Participantes	21	32,3	
Perdas	10	31,3	
Hemorragia			0,37
Participantes	7	10,8	
Perdas	1	3,1	
Escolaridade igual ou inferior a 4 anos de estudo			0,35
Participantes	8	12,3	
Perdas	7	21,9	

V.2.5. Tabela de resultados complementares: Comparação de **médias das características maternas e socioeconômicas** entre a população de estudo e o grupo de perdas

Características maternas	n	Média	Desvio padrão	p
Idade				0,9
Participantes	65	27,9	7,6	
Perdas	32	28,1	7,7	
Escolaridade				0,06
Participantes	65	8,6	3,5	
Perdas	32	7,2	3,9	
Renda familiar (Reais)				0,13
Participantes	65	744	474,3	
Perdas	32	830	1048,6	
Nº crianças com idade inferior a 5 anos				0,17
Participantes	65	1,7		
Perdas	32	2,0		
Número de consultas pré-natal				0,6
Participantes	62	4,7	2,5	
Perdas	31	4,4	2,1	

V.2.6. Tabela de resultados de neurodesenvolvimento quando da avaliação cognitiva (idade média de 8 anos) da população de estudo (n=65)

<b>Item avaliado</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Equilíbrio dinâmico alterado	9	(13,8)
Equilíbrio estático alterado	18	(27,7)
Coordenação apendicular alterado	15	(23,1)
Coordenação tronco-membros alterado	9	(13,8)
Tônus alterado	6	(9,2)
Atividade sensitiva sensorial alterada	27	(41,5)
Em tratamento- Fisioterapia motora	5	(7,7)
Em tratamento- Fonoaudiologia	31	(47,7)

V.2.7. Tabela de percentuais de alteração do escore cognitivo obtido na escala WISC-III em relação aos extratos ponderais da população de estudo

Extratos ponderais	WISC-III limítrofe + deficiente	p valor	WISC-III deficiente	p valor
<1000g (n=20)	50%	0,56	30%	0,57
≥1000g (n=45)	42,2%		20%	
<750g (n=4)	75%	0,45	50%	0,68
≥750g (n=61)	42,6%		21,3%	

V.2.8. Tabela de percentuais de alterações do escore obtido na escala WISC-III em relação ao sexo na população de estudo

Sexo	WISC-III limítrofe + deficiente	p valor	WISC-III deficiente	p valor
Masculino (n=35)	51,1%	0,11	26,7%	0,47
Feminino (n=30)	30,0%		15,0%	

V.2.9. Tabela de percentuais de alteração do escore obtido na escala WISC-III em relação às variáveis hemorragia intracraniana (HIC) e displasia broncopulmonar (DBP) na população de estudo

<b>Variáveis clínicas</b>	<b>WISC-III limítrofe + deficiente</b>	<b>p valor</b>	<b>WISC-III deficiente</b>	<b>p valor</b>
Com HIC (n=19)	52,6%	0,4	36,8%	0,17
Sem HIC (n=46)	41,3%		17,4%)	
Com DBP (n=15)	66,7%	0,05	40%	0,15
Sem DBP (n=50)	38,0%		18%	

V.2.10: Termo de consentimento livre e esclarecido

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ**  
**INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA**

**Termo de consentimento livre e esclarecido**

**Título da pesquisa: Estudo da morbidade respiratória e do desenvolvimento neuropsicomotor de prematuros de muito baixo peso ao nascer até a idade escolar**

Pesquisador Responsável: Rosane Reis de Mello (Pediatra/ Neonatologista)

Nome da criança: \_\_\_\_\_

Nome da mãe: \_\_\_\_\_

Nº do prontuário RN: \_\_\_\_\_

Nº do prontuário MÃE: \_\_\_\_\_

Na qualidade de responsável pelo menor acima citado, autorizo os médicos do Berçário do Instituto Fernandes Figueira a realizarem investigação no meu bebê antes da alta, com o objetivo de avaliar o funcionamento do pulmão.

Declaro que me foi explicado detalhadamente que os bebês prematuros que permanecem por muito tempo internados na UTI Neonatal e que necessitam de oxigênio por tempo prolongado, podem apresentar doenças pulmonares durante a infância, sendo muitas vezes reinternados devido à gravidade da doença. As crianças prematuras com peso de nascimento menor que 1500g, mesmo que não tenham feito uso de oxigênio por muito tempo, apresentam um risco maior de apresentar doenças do pulmão durante a infância. Declaro que me foi explicado que crianças que nascem prematuras, principalmente com peso de nascimento abaixo de 1500g, podem ter comprometimento de seu crescimento, e desenvolvimento em relação a crianças de mesma idade que não nasceram prematuras.

Segundo os médicos, este estudo abrirá novos caminhos para o diagnóstico das doenças do pulmão do recém-nascido, principalmente os prematuros. Esta pesquisa permitirá também conhecer melhor o crescimento e desenvolvimento dos bebês prematuros que nasceram nesta instituição e que estiveram internados no Berçário de

Alto Risco.

Foi-me explicado que o bebê será submetido a testes de avaliação de funcionamento do pulmão. Fui informado que para avaliar a função pulmonar no bebê próximo à alta do berçário, será utilizada uma máscara adaptada à face do bebê com o objetivo de medir o fluxo de ar das vias respiratórias. Para medir a pressão do esôfago, será introduzido um cateter oro-gástrico (sonda introduzida através da boca até atingir o estômago). Segundo os médicos, a sonda utilizada na pesquisa é semelhante a usada na administração da alimentação do prematuro durante sua internação no berçário, sendo portanto um procedimento que causa um desconforto mínimo. Este exame será realizado no Laboratório de fisiologia pulmonar, por dois médicos pediatras integrantes da equipe do Departamento de Neonatologia.

Autorizo a equipe do Ambulatório de Acompanhamento de Recém-nascido de Risco do Departamento de Neonatologia do Instituto Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz, a realizarem a avaliação clínica com especial interesse sobre intercorrências respiratórias que ocorrem após a alta do berçário, avaliação do crescimento e do desenvolvimento neuro-psico-motor do meu filho (a). A investigação sobre a parte respiratória constará de exame físico e perguntas formuladas aos familiares sobre as intercorrências respiratórias. O crescimento será avaliado através de medidas de seu peso, de sua estatura, e de seu perímetro cefálico. Estas medidas serão realizadas por profissionais treinados. Foi-me dito que será realizada a medição da estatura e do peso utilizando uma balança apropriada, que será medido o tamanho de sua cabeça com uma fita métrica inextensível. Estas medidas não implicam em procedimentos dolorosos para a criança. Foi-me explicado que estes procedimentos fazem parte da rotina do ambulatório a cada consulta médica

O desenvolvimento neuro-psico-motor será avaliado durante a consulta no decorrer da infância por médicas pediatras e por fisioterapeuta. Sequencialmente durante os primeiros três anos de vida e em idade entre 5 e 8 anos, a criança será submetida a testes do desenvolvimento realizadas por uma psicóloga para estimar o seu desenvolvimento motor e mental. Estes testes contém brinquedos apropriados para as diferentes idades, os quais permitem verificar como está o desenvolvimento da criança. Recebi informações sobre o teste de desenvolvimento que será utilizado, e que avalia as áreas motora e mental e que não causa nenhum desconforto ou dor na criança.

As crianças serão acompanhadas até a idade escolar e quando atingirem idade

entre 5 e 8 anos será realizada avaliação da função pulmonar através de espirometria, exame que exige a colaboração da criança. Estou ciente de que estes exames para serem realizados não necessitam de sedação e nem provocam dor no meu filho (a).

Declaro que li e entendi o que me foi explicado e autorizo voluntariamente a inclusão de meu filho no estudo e a realização dos exames e testes acima citados. Foi-me explicado que a participação de meu filho (a) nesta pesquisa é voluntária; que poderei recusar a participação de meu filho (a) nesta pesquisa a qualquer momento sem que isto cause qualquer prejuízo ao tratamento ou ao acompanhamento de meu filho (a) nesta instituição.

Os resultados dos exames e das medidas são confidenciais, assim como as identidades dos pacientes que participam desta pesquisa não serão reveladas. Os dados deste estudo serão utilizados para fins científicos, a serem publicados em revistas científicas.

Nome do responsável: \_\_\_\_\_

Grau de parentesco: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Telefone de contato: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Assinatura do pesquisador responsável: \_\_\_\_\_

Local e data: \_\_\_\_\_