

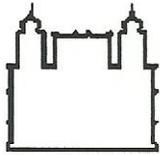
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Fernandes Figueira
Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher

SEPSE NEONATAL COMO FATOR PREDISPONENTE PARA
ALTERAÇÃO NO DESEMPENHO NEUROMOTOR EM
PREMATUROS DE MUITO BAIXO PESO: UM ESTUDO DE
COORTE

Rachel de Carvalho Ferreira

Rio de Janeiro

Março, 2012



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

SEPSE NEONATAL COMO FATOR PREDISPONENTE PARA
ALTERAÇÃO NO DESEMPENHO NEUROMOTOR EM
PREMATUROS DE MUITO BAIXO PESO: UM ESTUDO DE
COORTE

Rachel de Carvalho Ferreira

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

Orientadora: Prof^a Dra Rosane Reis de Mello

Rio de Janeiro

Março, 2012

AGRADECIMENTOS

Aos meus saudosos avós, Maria do Céu Fernandes Martins e Mario Rodrigues de Carvalho, por toda a dedicação, sempre me servirão de modelo por suas histórias de vida.

À minha querida mãe, Maria Palmira de Carvalho Ferreira, pelo imenso incentivo, amor, carinho e dedicação incondicionais.

Aos meus irmãos queridos, Raphael e Daniel, companheiros e amigos para todas as horas.

Ao meu marido, Junior, pelo apoio e compreensão.

À minha sobrinha Daniela, por toda sua alegria de viver que me inspira.

A todos os meus amigos, pelo incentivo e pela compreensão dos momentos ausentes.

A toda equipe do Follow-up do IFF, sem a qual não seria possível a realização desse trabalho, guardarei na memória os momentos de aprendizagem e o companheirismo de todos.

À equipe do setor de fisioterapia do IFF, pela amizade oferecida sempre.

À minha orientadora, Rosane Reis de Mello, por todo o imenso e incansável trabalho dedicado.

Às Professoras Kátia Silveira da Silva , Maura Calixto de Rodrigues e Márcia Lázaro pelas sugestões enriquecedoras.

Aos meus colegas de Mestrado e a toda Pós-Graduação.

Às crianças e as suas famílias, que permitiram a publicação de detalhes de suas vidas em favor da pesquisa e da ciência, esperando que, no futuro, outras crianças possam ser beneficiadas com tal conhecimento.

Lista de siglas e abreviaturas

ANVISA- Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BSID- Bayley Scale of Infant Development

DBP- displasia broncopulmonar

HIC- hemorragia intracraniana

LPV- leucomalácia periventricular

MDI- *mental development index*

NDT- *neuro-developmental treatment*

NEC- enterocolite necrotizante

OMS- Organização Mundial da Saúde

PC- paralisia cerebral

PCA- persistência do canal arterial

PDI- *psicomotor development index*

PIG- pequeno para idade gestacional

RCIU- restrição do crescimento intra-uterino

RM- ressonância magnética

ROP- retinopatia da prematuridade

RR- Risco Relativo

SIM- sistema de informação de mortalidade

SNC- sistema nervoso central

UNICEF- *United Nations Children's Fund*

UTI- Unidade de Terapia Intensiva

RESUMO

Introdução: Os avanços nos cuidados perinatais promoveram o aumento da sobrevivência dos recém nascidos prematuros de muito baixo peso associados com aumento de morbidades neonatais. O aumento dessas morbidades foi acompanhado por uma maior frequência de alterações do neurodesenvolvimento. Estudos demonstram que a sepse neonatal esteve associada com aumento do risco para alteração do desenvolvimento neuromotor.

Objetivo: Avaliar a sepse neonatal como fator predisponente para alterações no desenvolvimento neuromotor em prematuros de muito baixo peso aos 12 meses de idade corrigida.

Métodos: Estudo de coorte prospectivo que acompanhou o desenvolvimento neuromotor de 194 prematuros de muito baixo peso oriundos de uma UTI neonatal pública. Utilizou-se a Bayley Scale of Infant Development aos 12 meses de idade corrigida. O desfecho foi o resultado da avaliação clínica/neurológica e os resultados da área motora da escala Bayley de desenvolvimento infantil. A associação entre sepse e o desenvolvimento neuromotor foi verificada através de análise multivariada (regressão logística).

Resultados: A média do peso ao nascer foi 1119g (DP 247) e da idade gestacional 29 semanas e 6 dias (DP 2). Cerca de 44,3% (n=86) das crianças apresentaram sepse neonatal e 40,7% (n=79) apresentaram alteração neuromotora e/ou no índice do desenvolvimento psicomotor (PDI<85) aos 12 meses de idade corrigida. As crianças que apresentaram sepse neonatal tiveram quase 3 vezes mais chances de desenvolver alteração do desenvolvimento neuromotor do que as crianças que não apresentaram sepse. (OR: 2,50; IC 1,23-5,10; p=0,011).

Conclusão: A sepse neonatal foi um fator de risco independente para alteração do desenvolvimento neuromotor.

PALAVRAS CHAVES: prematuro, desenvolvimento infantil, desempenho psicomotor, fatores de risco, sepse.

ABSTRACT

Introducion: Advances in perinatal care promoted an improved survival of very low birth weight preterm infants associated with an improved neonatal morbidities and neurodevelopment impairment. Studies demonstrated that neonatal sepsis were associated with an increased risk of neuromotor development impairment.

Objective: To evaluate neonatal sepsis as a predisposing factor for motor development impairment in very low birth weight preterm babies at 12 months corrected age.

Methods: This is a prospective cohort study which followed up the motor development of 194 very low birth weight preterm babies discharged from a public neonatal intensive care unit. The Bayley Scale of Infant Development at 12 months corrected age was used. The outcome was the clinical/neurological and psychomotor development index (PDI) at *Bayley Scale of Infant Development*. The logistic regression analysis observed an association between neonatal sepsis and motor development impairment.

Results: The mean birth weight was 1119g (DP 247) and the mean gestacional age was 29 weeks and 6 days (DP 2). About 44,3% (n=86) presented neonatal sepsis and 40,7% (n=79) presented abnormal neuromotor development and/or abnormal psychomotor development index (PDI <85) at 12 months corrected age. Neonatal sepsis was associated with almost threefold increase in the risk of motor development impairment (OR: 2,50; IC 1,23-5,10; p=0,011).

Conclusion: Neonatal sepsis was an independent risk factor for motor development impairment at 12 months corrected age.

KEY-WORDS: premature, child development, psychomotor performance, risk factors, sepsis.

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Quadro 1: Parâmetros hematológicos sugestivos de infecção segundo Rodwell et al (1988).

Pg.34

Tabela 1. Características da população de 194 prematuros de muito baixo peso nascidos entre 2004 e 2010 oriundos de uma UTI Neonatal pública no Rio de Janeiro.

Pg.40

Tabela 2. Comparação das características neonatais das crianças nascidas prematuras com muito baixo peso que desenvolveram sepse com as que não desenvolveram sepse no período neonatal.

Pg.42

Tabela 3- Comparação dos dados demográficos das crianças nascidas prematuras com muito baixo peso que desenvolveram sepse com as que não desenvolveram sepse no período neonatal.

Pg.43

Tabela 4- Comparação da frequência de terapias e de alterações do neurodesenvolvimento das crianças nascidas prematuras com muito baixo peso que desenvolveram sepse com as que não desenvolveram sepse no período neonatal.

Pg.45

Tabela 5- Associação da sepse neonatal com alteração do desenvolvimento neuromotor aos 12 meses de idade corrigida ajustada para as variáveis selecionadas.

Pg.46

Sumário

Página

Apresentação

Capítulo 1

1.1.Introdução	9
1.2.Justificativa	11
1.3.Quadro teórico	14
1.3.1.Desenvolvimento Neuromotor	14
1.3.2.Escalas de Avaliação Motora	16
1.3.3.Sepse como fator de risco para alterações do desenvolvimento motor	17
a) Definição de seps	17
b) Incidência de seps	18
c) Associação entre seps e o neurodesenvolvimento	20
d) Fisiopatologia da lesão do sistema nervoso central na vigência de infecção peri e neonatal	21
1.3.4. Outros fatores de risco para alteração do desenvolvimento motor	24
1.3.4.1- Prematuridade	24
1.3.4.2- Hemorragia Intracraniana	25
1.3.4.3-Persistência do Canal Arterial	26
1.3.4.4-Sexo Masculino	26
1.3.4.5- Restrição do Crescimento intra-uterino	27
1.3.4.6- Displasia Broncopulmonar	28
1.3.4.7- Enterocolite necrotizante	29
1.3.4.8- Fatores ambientais e socioeconômicos	29
1.3.5. Intervenção Precoce no Desenvolvimento	30

Capítulo2

Hipótese	32
Objetivo	32
Objetivos específicos	32
Questões éticas	32

Capítulo 3

Métodos	33
---------	----

Capítulo4

Resultados	39
------------	----

Capítulo 5

Discussão 47

Capítulo 6

Considerações finais 54

Referências 57

Apêndice 1: Tabelas 67

Apêndice 2: Ficha de coleta de dados 69

Apêndice 3: Termo de consentimento 72

APRESENTAÇÃO

O objetivo dessa dissertação foi avaliar a sepse neonatal como fator predisponente para alterações do desenvolvimento neuromotor de prematuros de muito baixo peso aos 12 meses de idade corrigida. Demonstramos, ainda, as principais características neonatais das crianças com diagnóstico de sepse neonatal, além das características do neurodesenvolvimento incluindo a necessidade de orientações domiciliares e tratamento fisioterapêutico.

O capítulo 1 é constituído pela **introdução** que apresenta uma abordagem geral do assunto, além da **justificativa** do estudo. É constituído também pelo **quadro teórico** que apresenta uma revisão bibliográfica sobre o tema. Inicialmente é abordado o desenvolvimento neuromotor e as escalas de avaliação motora, seguida pela discussão da sepse neonatal como fator de risco para o desenvolvimento neuromotor, sendo inclusos definição, incidência e fisiopatologia da mesma, e outros fatores de risco como prematuridade, displasia broncopulmonar, sexo, restrição do crescimento intrauterino, hemorragia intraventricular, persistência do canal arterial e fatores ambientais e socioeconômicos. Após isto, é discutido o papel da intervenção precoce no desenvolvimento. No capítulo 2 contemplamos a **hipótese** que nos motivou a realizar o trabalho, e os objetivos, além dos aspectos éticos. O Capítulo 3 descreve a **metodologia**, o 4 os **resultados** encontrados, o 5 a **discussão** dos nossos achados e o capítulo 6, **as considerações finais**. A seguir, são listadas as referências bibliográficas e os apêndices.

CAPÍTULO 1

1.1. Introdução

Os avanços nos cuidados perinatais nas últimas duas décadas resultaram no aumento da sobrevivência dos recém nascidos com baixo peso associados com o aumento de algumas morbidades neonatais como displasia broncopulmonar (DBP), sepse, persistência do canal arterial (PCA), retinopatia da prematuridade (ROP) e hemorragia intracraniana (HIC)^{1,2,3}.

O aumento dessas morbidades neonatais foi acompanhado pelo aumento do risco para os déficits de atenção e da linguagem, dificuldades de aprendizagem, déficits sensoriais e alterações do desenvolvimento motor como paralisia cerebral (PC) e atraso do desenvolvimento motor^{4,5}.

A sepse é uma síndrome clínica caracterizada por múltiplas manifestações sistêmicas decorrentes da invasão e multiplicação bacteriana na corrente sanguínea⁶.

Recém-nascidos prematuros apresentam um maior risco de desenvolver infecção neonatal. Existem evidências de que as infecções ocorridas nos períodos perinatal e neonatal apresentam associação com as alterações do desenvolvimento neuromotor^{7,8,9,10,11}. Alguns estudos apontam a sepse neonatal como um dos importantes fatores de risco para o atraso do desenvolvimento e PC, além da mortalidade neonatal^{12,13,14,15}. Entretanto, a relação entre a sepse, a lesão cerebral e o desenvolvimento neuropsicomotor tem sido pouco abordada⁸.

O estudo realizado por Shah e colaboradores (2008) verificou que as crianças, nascidas entre abril de 2001 e dezembro de 2003, que apresentaram sepse ou NEC no período

neonatal tinham pior desempenho no Índice do Desenvolvimento Psicomotor (PDI) e no Índice de Desenvolvimento Mental (MDI) da Escala Bayley do Desenvolvimento Infantil aos dois anos de idade corrigida quando comparadas com aquelas que não apresentaram sepse ou NEC. Os autores também relataram que o impacto da sepse/NEC no neurodesenvolvimento dos prematuros pode ser mediado parcialmente pelas anormalidades da substância branca que, no estudo, foram observadas através da Ressonância Magnética (RM). Os autores ainda analisaram as crianças incluídas no grupo sepse/NEC que tinham apresentado sepse excluindo NEC comparando com aquelas sem infecção. Apesar do pior desempenho no MDI e no PDI da Escala Bayley no grupo das crianças com sepse, essa diferença não foi estatisticamente significativa.

Entretanto, um estudo multicêntrico, com mais de 6000 crianças, realizado por Stoll e colaboradores (2004) demonstrou que as crianças, entre 18 e 22 meses (nascidas entre 1993-2001) que apresentaram sepse no período neonatal quando comparadas com aquelas que não tinham sido infectadas, apresentaram maior incidência de alterações no neurodesenvolvimento.

O mesmo foi verificado por Schlapbach e colaboradores (2011) que investigaram a associação entre infecção neonatal e alteração do neurodesenvolvimento em uma coorte de prematuros extremos aos 24 meses de idade corrigida. O estudo apontou que as crianças do grupo da sepse confirmada no período neonatal apresentavam três vezes mais chances de desenvolver paralisia cerebral.

Experiências sensoriais têm papel fundamental no crescimento e na formação da estrutura cortical. Tudo indica que o córtex é modificado pelo ambiente e por manipulações

experimentais suficientemente precoces¹⁶. Portanto, o acompanhamento a médio e a longo prazo do neurodesenvolvimento dessa população considerada de risco é extremamente importante para detectar anormalidades e proporcionar a intervenção precoce.

1.2. Justificativa

Atualmente, devido aos avanços das tecnologias utilizadas nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI) neonatal, a assistência à saúde infantil passa por um período de transição epidemiológica, havendo um aumento no número de crianças prematuras que sobrevivem e são mais suscetíveis às morbidades neonatais. Portanto, existe uma tendência de aumento da demanda da população que necessita de um acompanhamento a longo prazo a fim de promover melhor qualidade de vida através da prevenção e acompanhamento de agravos que podem estar associados à prematuridade.

Na última década, o monitoramento do desenvolvimento da criança tem sido acrescentado aos cuidados tradicionais pediátricos pelo Ministério da Saúde através da Caderneta da Saúde que vem introduzindo conceitos que encorajam os pais a estimularem seus filhos através de brincadeiras e comunicação. Além disso, a Pastoral da Criança e a UNICEF, através do programa de promoção de habilidade familiar, vêm estimulando o acompanhamento do desenvolvimento da criança durante os primeiros seis anos de vida¹⁷. Porém, ainda não é observada na área técnica da Saúde da Criança do Ministério da Saúde nenhuma medida voltada para os profissionais de saúde regulamentando o acompanhamento dessa população. Sabe-se que a população de recém nascidos prematuros apresenta uma maior frequência de complicações, incluindo a infecção. Estudos vêm demonstrando relação entre a sepse neonatal e alteração do desenvolvimento motor e

PC^{11,12,13}. Portanto, a identificação precoce de crianças com o fator de risco em estudo possibilita traçar estratégias de intervenção precoce e planejar o acompanhamento a longo prazo na tentativa de proporcionar um adequado desenvolvimento motor dessas crianças para que as mesmas, no futuro, tenham maior inclusão na escola, no mercado de trabalho e na sociedade. Logo, a elaboração pelo Ministério da Saúde de medidas de regulamentação voltadas para os profissionais poderiam minimizar futuras complicações e proporcionar maior inclusão social dessa população.

Por esse motivo, no presente estudo, decidiu-se por realizar a investigação da associação entre a sepse neonatal e desenvolvimento neuromotor aos 12 meses. Além do mais, na literatura, a associação nessa faixa etária foi verificada em apenas um artigo, o que motivou, ainda mais, nosso interesse pela investigação do desenvolvimento aos doze meses de idade corrigida dessa população ¹³.

Outro aspecto relevante é a necessidade de medidas voltadas para a prevenção da infecção neonatal. A implementação dessas medidas contribuiria para a redução da incidência da sepse pós natal, o que poderia colaborar para a redução da mortalidade neonatal e a redução das alterações do desenvolvimento dos recém nascidos prematuros, já que estudos recentes vêm mostrando a associação entre sepse e alterações do desenvolvimento neuropsicomotor.

Portanto, através da demonstração da necessidade e da importância do acompanhamento descrita nos estudos científicos, subsídios poderão ser fornecidos para elaboração de medidas para um melhor acompanhamento dessa população, já que um dos compromissos do Ministério da Saúde é prover qualidade de vida para que a criança possa crescer e

desenvolver todo o seu potencial através das ações de promoção à saúde, prevenção de agravos e de assistência ¹⁸.

Como fisioterapeuta, fiz parte da equipe multidisciplinar que avalia e acompanha o desenvolvimento de uma coorte de prematuros no Instituto Fernandes Figueira. São poucos os estudos no nosso meio abordando o desempenho neuropsicomotor de crianças prematuras de muito baixo peso que apresentaram infecção no período neonatal. Em consulta à base de dados MEDLINE, entre 1980 e 2011, empregando as palavras chave *neonatal infection and neuromotor development and premature infants*, encontramos 3 artigos, sendo que somente um abordava o tema sobre a associação da sepse neonatal e alterações do desenvolvimento. Empregando as palavras chave *neonatal sepsis and neurodevelopment and premature infants*, *neonatal infection and neurodevelopment and premature infants* e *neonatal infection and motor development index and premature infants* foram encontrados, respectivamente, um total de 10, 16 e 3 artigos, sendo que sete estavam relacionados ao tema. Nenhum trabalho brasileiro abordando a relação entre a sepse neonatal e alteração do neurodesenvolvimento foi encontrado. O único relacionado ao tema, foi o estudo de Silveira e colaboradores (2008) que observou que os recém-nascidos prematuros de muito baixo peso apresentavam 11 vezes mais chance de desenvolver leucomalácia periventricular, mas não houve a avaliação do neurodesenvolvimento dessas crianças. Por esse motivo, acredito que seja de grande relevância a realização de mais estudos científicos sobre essa temática para que a mesma seja melhor disseminada na comunidade científica e na prática clínica.

1.3. Quadro teórico

1.3.1- Desenvolvimento Neuromotor

O estudo do comportamento motor infantil tem sido alvo de crescente atenção na comunidade científica durante a última década, devido, em grande parte, aos avanços teóricos que resultaram em novas perspectivas sobre a relação entre o desenvolvimento motor, a maturação cerebral e o comportamento humano ¹⁶.

Entre os estudiosos do desenvolvimento humano, a teoria dos sistemas dinâmicos é a que constitui a mais adequada aproximação ao estudo do comportamento motor infantil ²⁰. Segundo esta teoria, a maturação do sistema nervoso central não seria a única responsável pelo desenvolvimento, havendo também importante participação dos componentes musculoesquelético e sensorial, entre outros ²¹.

Do ponto de vista neurobiológico, o desenvolvimento motor está correlacionado temporalmente com a mielinização do sistema nervoso. A substância branca contém grande número de células neurogliais, os astrócitos e os oligodendrócitos. A mielina é o maior componente da substância branca no Sistema Nervoso Central (SNC). As células neurogliais apresentam várias funções como o suporte nutricional e estrutural aos neurônios, meio para íons e neurotransmissores, auxílio à orientação neuronal durante a migração e funções reparativas e regenerativas. Mas, a função mais conhecida das células neurogliais é a deposição de mielina ao redor dos axônios, realizada pelos oligodendrócitos. Durante as fases mais intensas de mielinização, cada oligodendrócito produz por dia cerca de três vezes seu peso de mielina ¹⁶.

Os grandes grupos de axônios mielinizados conectam as distintas regiões do cérebro, compondo a substância branca, assim como o corpo caloso e o trato corticoespinhal. Ao nascimento, a maioria dos tratos ainda não está completamente mielinizada e a maior parte dos hemisférios cerebrais não apresenta sinal de mielinização. O diâmetro axonal e a camada de mielina passam por mudanças significativas especialmente nos primeiros dois anos de vida e continua a se desenvolver durante a infância e também na vida adulta ¹⁶.

A mielinização inicia-se pelos nervos e raízes espinhais, na 10ª semana de vida fetal. Ao mesmo tempo, manifestam-se as primeiras atividades motoras reflexas no feto. Estímulos proprioceptivos e cutâneos desencadeiam movimentos lentos e generalizados de cabeça, tronco e extremidades. A mielinização e a organização cerebral são processos muito ativos após 20ª semana de gestação ¹⁶.

Durante o primeiro mês de vida, a mielinização continua na direção subcortical próxima ao sulco central, para o córtex sensorial e logo depois em direção ao córtex motor. A radiação óptica, durante esse período, adquire aumentos progressivos de mielina. Após terceiro e quarto mês de vida, a mielinização progride para o lobo frontal, e do quinto mês em diante, para o lobo temporal ¹⁶.

A mielinização dos tratos cortico espinhais mesencefálico e pontino ocorrem até o quinto mês de vida, dos tratos cortico espinhais cervical e torácico ocorrem até o segundo mês, e o lombar até os vinte e quatro meses de vida ¹⁶.

Contudo, a mielinização não é o único processo ativo no período pós-natal. A proliferação glial, a sinaptogênese e os processos regressivos também contribuem para o neurodesenvolvimento ²².

Nos recém-nascidos prematuros, diferentemente do a termo, os eventos importantes como a mielinização, a migração das células precursoras gliais e o estabelecimento de grande parte das conexões corticais poderão ocorrer no ambiente extra uterino. Pelo fato de algumas etapas do desenvolvimento do sistema nervoso ocorrerem fora do ambiente uterino, há um maior risco dos recém-nascidos prematuros apresentarem alterações do desenvolvimento neuropsicomotor.

1.3.2-Escalas de Avaliação Motora

Existem diversas escalas que possuem a finalidade de avaliar o desenvolvimento neuropsicomotor infantil em cada uma de suas fases. A revisão sistemática realizada por Spittle e colaboradores (2008) teve como objetivo avaliar os testes usados para discriminar, prever ou avaliar o desenvolvimento motor das crianças prematuras. Dos 18 testes identificados, apenas 9 testes foram incluídos no estudo. Tais testes foram a Escala Motora do Desenvolvimento Peabody (Development Motor Scale II), o Teste Infantil do Desenvolvimento Motor (Test of Infant Motor Performance), a Escala Motora Infantil Alberta (Alberta Infant Motor Scale) e a Escala Bayley do Desenvolvimento Infantil (Bayley Scale of Infant Development). Todos os testes foram considerados adequados para a avaliação clínica do neurodesenvolvimento das crianças nascidas prematuras.

Dentre os testes padronizados pode-se destacar a Bayley Scale Of Infant Development (BSID II). Criada pela psicóloga Nancy Bayley, esta escala tem como propósito avaliar de forma quantitativa o desenvolvimento motor e cognitivo, além da avaliação comportamental qualitativa, de crianças com idade compreendida entre 1 e 42 meses. Essa escala descreve respostas para tarefas específicas, de complexidade crescente de acordo

com a idade e o comportamento espontâneo da criança, sendo dividida em 3 sub-escalas: motora (com 111 itens que avaliam o desenvolvimento motor fino e grosso), mental (com 178 itens) e comportamento. O escore bruto obtido é transformado em um índice de desenvolvimento psicomotor (PDI) e índice de desenvolvimento mental (MDI). Os escores são expressos em um escore padrão (MDI/PDI), que tem média de 100 e desvio-padrão de 15. Qualquer desvio no processo de desenvolvimento neuropsicomotor pode levar a uma alteração destes escores, sendo as alterações motoras refletidas nos resultados do PDI. O valor do PDI acima de 115 é classificado como desempenho acelerado, entre 114 e 85 como normal, entre 84 e 70 como levemente atrasado e abaixo de 70 como significativamente alterado ²⁴. Aos 12 meses de idade corrigida, de acordo com o instrumento, a criança terá que ser capaz de realizar algumas tarefas como agarrar o lápis, passar para posição de pé, andar com ajuda, ficar em pé sozinho e receber crédito se andar sozinho.

1.3.3. Sepses como fator de risco para alterações desenvolvimento motor

a) Definição da sepses

A infecção primária da corrente sanguínea pode ser identificada através da confirmação microbiológica (uma ou mais hemoculturas positivas) ou através de sinais e sintomas clínicos associados a alterações laboratoriais. A sepses clínica também chamada de infecção primária clínica da corrente sanguínea (sem confirmação microbiológica) é caracterizada pela presença de sinais clínicos associados à hemograma com três ou mais parâmetros alterados e/ou Proteína-C Reativa quantitativa alterada, hemocultura não realizada ou

negativa, ausência de infecções em outro sítio e terapia antimicrobiana instituída e mantida pelo médico assistente ^{15,25}.

Em relação ao seu tempo de aparecimento, a sepse neonatal pode ser dividida em sepse neonatal precoce que é aquela que se desenvolve nas primeiras 48 horas de vida, geralmente associada às complicações obstétricas maternas e à prematuridade, e a sepse neonatal tardia que é aquela iniciada a partir de 48 horas de vida causada por germes não oriundos da mãe e, sim, produzida por agentes de origem hospitalar ou comunitária ¹⁵.

A idade gestacional e o peso ao nascimento são os maiores fatores de risco para a sepse, ou seja, quanto menores a idade gestacional e o peso ao nascer, maior o risco. Os principais fatores de risco relacionados à sepse precoce são o parto prematuro, ruptura prolongada de membranas ovulares (> 18 h), corioamnionite, bacteriúria, colonização por *Streptococcus* do grupo B, baixa idade materna (< 20 anos) e recém nascido prévio com infecção por *Streptococcus* do grupo B ⁶.

Existe associação entre o aumento das taxas de infecção e as complicações da prematuridade, incluindo, entubação, ventilação prolongada, DBP, PCA, HIC grave e NEC. Crianças com sepse são submetidas a um maior tempo de hospitalização e apresentam maior risco de mortalidade comparadas com as que não foram infectadas ²⁶.

b) Incidência da sepse

Recém nascidos prematuros apresentam maior risco de desenvolver infecções neonatais como NEC, meningite e sepse de início precoce ou tardio ²⁷. A maioria dos recém nascidos

prematturos desenvolve infecção neonatal pelo menos uma vez durante o período da internação ¹⁰.

A incidência da sepse neonatal tardia é cem vezes maior do que a sepse precoce pelo fato da maior sobrevivência dos recém-nascidos, principalmente, os de muito baixo peso que necessitam de maior tempo de hospitalização, que possuem barreiras físicas menos eficientes contra a infecção e uma maior imaturidade do sistema imunológico ²⁶.

A sepse de início precoce ocorreu, aproximadamente, em 15-19% dos nascidos vivos com peso de nascimento inferior a 1500 g em um estudo multicêntrico realizado por *National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network* nos períodos entre 1991-1993; 1998-2000 e 2002-2003, não sendo observadas mudanças significativas na taxa de infecção nas últimas décadas ²⁷.

A sepse de início tardio também é um importante problema para os recém-nascidos prematturos de muito baixo peso. Em geral, o risco de infecção é maior na primeira semana de vida. Aproximadamente, 21% dos prematturos de muito baixo peso apresentam hemocultura positiva, segundo o estudo realizado por *National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network*. Entretanto, mais de 50% receberam tratamento por apresentarem sinais clínicos de sepse ou sepse confirmada por pelo menos uma vez durante a hospitalização ²⁸.

Atualmente, no Brasil, não existem dados nacionais consolidados sobre a incidência de infecções relacionadas à assistência à saúde em unidades neonatais de cuidados intensivos e intermediários. Mas, estima-se que 60% da mortalidade infantil ocorra no período

neonatal, sendo a sepse neonatal uma das principais causas conforme dados nacionais disponibilizados no Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) ¹⁵.

c) Associação entre sepse e o neurodesenvolvimento

A sepse neonatal também é considerada um fator de risco para o atraso do desenvolvimento motor e paralisia cerebral ^{12,13}. Em um grande estudo realizado por Stoll e colaboradores (2004) foi observada associação entre a sepse neonatal e as alterações do desenvolvimento neuropsicomotor. Quando crianças entre 18 e 22 meses de idade foram avaliadas, foi observado que aquelas que apresentaram sepse no período neonatal, quando comparadas com as crianças que não foram infectadas, tinham maior incidência de comprometimento grave identificado pelos baixos escores do PDI e MDI da escala Bayley (inferior a 70), maior incidência de PC, alterações do desenvolvimento motor (observadas pela avaliação neurológica) e perímetro cefálico abaixo do percentil 10 com 36 semanas de idade corrigida.

Um recente estudo realizado por Schlapbach e colaboradores (2011) investigou a associação entre infecção neonatal e alteração do neurodesenvolvimento (definida como a presença de pelo menos um dos seguintes: índice de desenvolvimento motor (PDI) ou Mental (MDI) menor que 70 da Escala Bayley II, paralisia cerebral ou alterações visuais ou auditivas) aos 24 meses de idade corrigida em uma coorte de prematuros extremos, onde 136 crianças eram do grupo da sepse confirmada, 169 da sepse suspeita e 236 sem infecção. O estudo demonstrou que as crianças que desenvolveram sepse confirmada no período neonatal apresentavam três vezes mais chances de desenvolver Paralisia Cerebral .

Han e colaboradores (2002) observaram que as crianças com sepse neonatal tinham oito vezes mais chances de desenvolver PC em relação ao grupo sem a infecção. O estudo de Wheeler e colaboradores (2000) também apontou que as crianças com história de sepse neonatal tinham risco quatro vezes maior de apresentar PC em relação ao grupo que não tinha apresentado sepse. Kohlendorfer e colaboradores (2009) observaram que as crianças com sepse de início tardio tinham três vezes mais chances de apresentar atraso do desenvolvimento motor aos doze meses de idade.

d) Fisiopatologia da lesão do sistema nervoso central na vigência de infecção peri e neonatal

Estudos vêm demonstrando a associação entre as infecções neonatal e materna e as lesões do sistema nervoso central. Estudos com modelos animais indicam uma provável relação causal entre os dois eventos envolvendo as citocinas e as quimiocinas. As citocinas, as quimiocinas e os fatores de crescimento são moléculas sinalizadoras que auxiliam na ordenação de quase todas as funções corporais de crescimento e desenvolvimento e as respostas agudas, como a febre e a inflamação ²⁹.

Nas últimas duas décadas, investigações clínica e laboratorial da lesão do SNC fetal e neonatal incluem estudos sobre as citocinas inflamatórias. Inicialmente, foi sugerido que as citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral (TNF)- α , poderiam afetar o desenvolvimento do cérebro e a barreira hemato-encefálica e que a infecção intra-útero e a resposta das citocinas pró-inflamatórias estariam envolvidas na patogênese da lesão da substância branca no prematuro. As citocinas que vêm sendo mais estudadas nas populações de prematuros e a termo são TNF- α , interferon (IFN)-gamma, interleucina

(IL)-1, IL-6 e IL-18. A maioria dos estudos tem mostrado elevados níveis desses mediadores nos recém-nascidos com lesão do SNC perinatal ²⁹.

No entanto, ainda não se sabe a patogênese da lesão progressiva da substância branca na infecção ³⁰. Back e colaboradores (2006) sugerem que a lesão da substância branca pode ser atribuída à lesão das células precursoras dos oligodendrócitos que são sensíveis aos radicais livres, citocinas inflamatórias geradas durante o período de isquemia e reperfusão. A revisão realizada por Garnier e colaboradores (2003) fornece evidências de que a infecção intra-útero pode alterar a função cardiovascular, resultando na desregulação do fluxo sanguíneo cerebral e subsequente lesão cerebral hipóxico-isquêmica.

Devido às características fisiológicas e anatômicas cérebro-vascular do prematuro, existe uma maior suscetibilidade da substância branca desses recém-nascidos aos anormais fatores extrínsecos da vida extra-uterina, particularmente, a isquemia e a infecção. Esses dois mecanismos podem coexistir e ampliar seus efeitos provocando a toxicidade e o ataque dos radicais livres que desencadeiam espécies reativas de oxigênio e nitrogênio que conduzem à morte dos precursores dos oligodendrócitos ²².

Portanto, a infecção neonatal parece interferir na mielinização que é fundamental para o adequado funcionamento dos circuitos nervosos. Shah e colaboradores (2008) sugerem que as alterações do neurodesenvolvimento, observadas em crianças com sepse e NEC no período neonatal, podem ser parcialmente mediadas pela anormalidade da substância branca. A mielinização é considerada como uma das etapas do processo de formação e desenvolvimento do SNC e segue uma sequência ordenada de eventos. Para que tudo ocorra corretamente é necessário que nada perturbe essa cascata de eventos ¹⁶.

Leucomalácia periventricular é alteração na substância branca que ocorre devido a insulto hipóxico-isquêmico na região periventricular, muito comum em prematuros. Embora a contribuição direta da infecção neonatal na patogênese da Leucomalácia Periventricular (LPV) requeira uma maior investigação científica, alguns estudos vêm demonstrando associação da LPV a distúrbios resultantes de hipoperfusão cerebral e infecção perinatal ³³.

Os resultados do estudo de Shah e colaboradores (2008) demonstraram que a LPV não-cística é a mais comum sequela da sepse pós-natal. Cerca de 80 % das crianças que apresentaram sepse ou NEC, que realizaram RM na idade a termo, tinham anormalidades da substância branca compatíveis com LPV não cística. Silveira e colaboradores (2008) observaram associação estatisticamente significativa entre LPV e sepse neonatal em uma população de prematuros de muito baixo peso.

A neuropatologia da LPV consiste em dois componentes principais, focal e difusa, localizados na substância branca periventricular. A focal é caracterizada por necrose localizada em elementos celulares com subsequente formação cística, enquanto que a difusa é caracterizada por lesão difusa dos precursores dos oligodendrócitos que são destinados a dar origem aos oligodendrócitos que serão responsáveis pela formação da substância branca do SNC. Há, ainda, uma terceira forma de anormalidade da substância branca que consiste em difusa astrogliose sem necrose focal ²². A LPV cística é mais rara e, atualmente, LPV não-cística é a mais comum entre as lesões da substância branca em prematuros recém-nascidos e está associada ao alto risco de alterações do neurodesenvolvimento.

1.3.4. Outros fatores de risco para alterações do desenvolvimento motor

1.3.4.1. Prematuridade

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a prematuridade é definida como idade gestacional inferior a 37 semanas. De acordo com o peso ao nascimento dos recém nascidos, podem ser classificados em baixo peso ao nascimento (peso inferior a 2500g), muito baixo peso ao nascimento (peso inferior a 1500g) e extremo baixo peso (peso inferior a 1000g).

Os recém nascidos prematuros apresentam um maior risco de desenvolver alterações do desenvolvimento motor pelo fato do meio extra-uterino, por muitas vezes, ser adverso às etapas do desenvolvimento normal do Sistema Nervoso Central.

Em um estudo realizado por Miller e colaboradores (2005) foi observado que as anormalidades no cérebro dos bebês prematuros eram achados freqüentes na RM precoce (realizada com 32 e 37 semanas de idade gestacional) e estavam associadas com alterações do neurodesenvolvimento que foram avaliadas através da Escala Bayley II e exame neurológico aos 18 meses de idade corrigida. Em outro estudo realizado por Inder e colaboradores (2005), foi observada redução significativa da substância cinzenta tanto no córtex cerebral quanto nos núcleos da base e aumento do fluído cérebro espinhal em prematuros que realizaram ressonância magnética e reconstrução tridimensional ao alcançarem a idade a termo, quando comparados com os recém nascidos a termo. As crianças prematuras que tinham apresentado tais alterações na ressonância magnética e na reconstrução tridimensional exibiram moderada a grave desabilidades do neurodesenvolvimento com um ano de idade corrigida.

1.3.4.2-Hemorragia Intracraniana

A hemorragia intracraniana é a lesão mais frequente entre os recém nascidos prematuros, principalmente a localizada na matriz germinativa, que pode evoluir para sangramento no sistema ventricular ou para substância periventricular adjacente nos casos mais graves³⁶.

De acordo com *Papile* (1978), a hemorragia pode ser classificada como grau I em que a hemorragia é localizada somente na matriz germinativa, grau II é a hemorragia intraventricular, mas sem alteração do tamanho dos ventrículos laterais, grau III é a hemorragia intraventricular com dilatação ventricular aguda e grau IV, a mais grave, que é a hemorragia intraventricular com comprometimento do parênquima cerebral.

As hemorragias intraventriculares graus III e IV são as mais relacionadas com o comprometimento do neurodesenvolvimento dos prematuros, incluindo paralisia cerebral e função cognitiva anormal. Porém, mais recentemente, a influência das hemorragias graus I e II no neurodesenvolvimento dos prematuros também se tornou objeto de pesquisa. *Patra e colaboradores* (2006) observaram que os prematuros com hemorragia de grau leve, quando comparados com aqueles que apresentavam ultra-som transfontanela normal, tinham um baixo desempenho no Índice do Desenvolvimento Mental (MDI) da Escala Bayley do Desenvolvimento Infantil e anormalidades neurológicas incluindo paralisia cerebral, hipertonia e hipotonia aos 20 meses de idade corrigida. Segundo o estudo, a injúria na região a partir da qual migram para o córtex as células precursoras das células gliais foi a provável causa para tais alterações do desenvolvimento psicomotor.

1.3.4.3. Persistência do canal arterial

Persistência do Canal Arterial (PCA), que é caracterizada pela permanência prolongada do canal arterial com repercussões hemodinâmicas importantes, é um problema frequente entre os recém-nascidos prematuros na primeira semana de vida. Tais alterações hemodinâmicas podem representar um fator de risco para hemorragia intracraniana e lesões de substância branca. Cooke (2005) observou que PCA tinha associação estatisticamente significativa com a hemorragia periventricular e lesões do parênquima cerebral. O autor também observou a associação significativa entre PCA e alterações nas habilidades cognitivas aos 7 anos de idade. Alguns trabalhos defendem que o tratamento precoce da persistência do canal arterial através da indometacina tem efeito positivo no desenvolvimento neuropsicomotor^{40,41,42}.

Logo, PCA pode ser considerada como um fator de risco para alterações do neurodesenvolvimento devido as suas repercussões hemodinâmicas.

1.3.4.4. Sexo masculino

Os recém-nascidos do sexo masculino parecem ter um maior risco para desfechos adversos, incluindo alterações do neurodesenvolvimento, embora as razões para tal fato ainda sejam desconhecidas.

Hintz e colaboradores (2006) acompanharam crianças entre 18 a 22 meses de idade corrigida e observaram que os meninos, quando comparados com as meninas, apresentavam maior risco de desenvolver alterações do neurodesenvolvimento, PC e alterações no escore mental.

1.3.4.5. Restrição do crescimento uterino

Em 2001, uma reunião de consenso do *International Small for Gestational Age Advisory Board* definiu pequeno para idade gestacional apenas as crianças nascidas com peso e/ou comprimento com menos dois desvio padrão abaixo da média para a idade gestacional (≤ -2 DP) ⁴⁴.

O recém-nascido com restrição do crescimento intra-uterino (RCIU) é aquele que não atingiu o seu crescimento potencial genético intra útero, sendo sugestivo de processo patológico durante a vida fetal. Ambas definições podem ter significados diferentes, já que o recém-nascido PIG pode ser aquele que é constitucionalmente pequeno e o RCIU é utilizada como modelo de desnutrição intra-uterina ⁴⁵.

Alguns estudos vêm demonstrando associação entre RCIU e alterações neurológicas, embora seja preciso ter cuidado na interpretação dos dados sobre o tema, devido ao grande número de fatores de confundimento envolvidos ⁴⁶.

Yanney e colaboradores (2005) observaram que recém-nascidos com mais de 32 semanas de idade gestacional com RCIU apresentavam maior risco para um pior prognóstico neurológico, incluindo paralisia cerebral. Nos recém-nascidos abaixo de 32 semanas, os efeitos da prematuridade parecem se sobrepor aos da RCIU. A RCIU também estava associada com déficit cognitivo e problemas comportamentais.

Goto e colaboradores (2005) compararam o neurodesenvolvimento dos lactentes pequenos e adequados para idade gestacional aos 2 meses de idade, e observaram pior desempenho

no MDI e PDI da escala Bayley nos lactentes considerados pequenos para idade gestacional.

1.3.4.6. Displasia Broncopulmonar

De acordo com a reunião de consenso entre especialistas durante o *National Institute of Child Health and Human Development/National Heart, Lung and Blood Institute Workshop*, realizado em 2000, o termo Displasia Broncopulmonar (DBP) foi definido como a necessidade do uso de oxigênio suplementar por um período de 28 dias ou mais ⁴⁸.

A relação entre DBP e alterações no desenvolvimento neuromotor vem sendo estudada e alguns estudos não verificaram associação entre a gravidade da DBP e o prognóstico neuromotor ^{49,50}. Entretanto, alguns pesquisadores observaram maior prevalência de alterações neurológicas e diferenças significativas em termos acadêmicos e cognitivos nas crianças em idade escolar com DBP quando comparadas ao grupo controle ^{51,52}.

Recentemente, Martins e colaboradores (2010) observaram que as crianças portadoras de DBP tiveram uma chance quatro vezes maior de apresentar alteração do índice de desenvolvimento psicomotor aos 6 meses de idade corrigida do que as crianças sem a displasia broncopulmonar.

1.3.4.7. Enterocolite Necrotizante

A Enterocolite Necrotizante (NEC) é caracterizada pela necrose de coagulação do trato intestinal⁵⁴.

Em um estudo realizado por Shah e colaboradores (2008) foi observado que os prematuros com NEC apresentavam maior risco para alterações motoras aos 2 anos de idade, quando comparados com aqueles que não tinham desenvolvido NEC.

1.3.4.8. Fatores ambientais e socioeconômicos

Os fatores ambientais e socioeconômicos apresentam papel importante no desenvolvimento infantil. Andrade e colaboradores (2005) avaliaram uma amostra de 350 crianças, entre 17 e 42 meses, e observaram associação positiva e estatisticamente significativa entre a qualidade da estimulação no ambiente doméstico e o desempenho cognitivo infantil, onde parte do efeito da estimulação sobre a cognição foi mediada pela condição materna de trabalho e seu nível de escolaridade.

O estudo de Mc Philips e Jordan-Black (2007) teve como objetivo investigar o impacto do ambiente socialmente desfavorável sobre o desenvolvimento motor. Foi investigada uma amostra de 500 crianças divididas em dois grupos com faixas etárias diferentes (4-5 anos e 7-8 anos). O estudo concluiu que as crianças que cresciam em um ambiente com desvantagem social poderiam apresentar risco para atraso motor, além das dificuldades para linguagem e leitura.

Quanto ao estímulo proporcionado a crianças no ambiente de creche, o estudo de Souza e colaboradores (2010) avaliou o desempenho motor global em crianças que frequentavam a creche em tempo integral. Foi verificado um desempenho motor global dentro dos limites da normalidade, porém abaixo da média de referência aos 12 e 17 meses, com trinta por cento dos participantes classificados como suspeita de atraso em pelo menos uma das avaliações. Já o estudo realizado por Rezende e colaboradores (2005) observou uma melhora do desenvolvimento motor das crianças depois que começaram a frequentar creche.

1.3.5. Intervenção Precoce no Desenvolvimento

A intervenção precoce pode variar desde as orientações aos pais e cuidadores a realizarem exercícios no domicílio com a criança até o tratamento realizado pelo terapeuta. A intervenção tem como objetivo atenuar o impacto da exposição do SNC aos fatores de risco comuns da prematuridade e tem sido indicada quando se observa alguma alteração neurológica.

Atualmente existem poucos trabalhos científicos para avaliar a eficácia dos tratamentos disponíveis para intervenção precoce. Spittle e colaboradores (2008) realizaram uma revisão sistemática sobre os estudos que abordavam a eficácia da intervenção precoce no desenvolvimento cognitivo e motor da criança. Os autores concluíram que os programas de intervenção precoce têm um efeito positivo no desenvolvimento cognitivo a curto e médio prazo, porém não houve diferença significativa entre os tipos de intervenção analisadas na revisão. Os autores relataram que não houve efeito significativo no desenvolvimento motor.

A revisão sugere que mais estudos sobre o tema são necessários para observar os efeitos da intervenção precoce no desenvolvimento motor e cognitivo, e os efeitos a longo prazo dos programas de intervenção.

Girolami e Campbell (1994) comprovaram a eficácia do método NDT (Neuro-Developmental Treatment) em crianças com alterações neurológicas. Eles observaram uma melhora no controle postural dos lactentes que receberam a estimulação por esse método. Entretanto, Cameron e colaboradores (2005) não observaram diferença no desempenho motor aos 4 meses de idade no grupo das crianças que receberam estimulação comparado ao grupo que não recebeu.

CAPÍTULO 2

Hipótese:

A sepse neonatal é um fator de risco independente para alteração neuromotora aos 12 meses de idade corrigida em crianças nascidas pré-termo de muito baixo peso.

Objetivo

Verificar a associação entre sepse neonatal e o desenvolvimento neuromotor aos 12 meses de vida dos prematuros de muito baixo peso.

Objetivos Específicos

- Verificar a frequência de sepse neonatal em crianças nascidas prematuras com muito baixo peso;
- Estimar a frequência das alterações neuromotoras apresentadas por prematuros de muito baixo peso;
- Verificar o índice do desenvolvimento psicomotor das crianças nascidas prematuras muito baixo peso.

Questões Éticas

- Este estudo faz parte de um projeto de pesquisa que avalia o neurodesenvolvimento de prematuros de muito baixo peso, o qual recebeu aprovação pelo CEP-IFF inicialmente em 2003, tendo sido renovado em 2006. (CAAE: 0066.0.008.000-03/0005.0.008.000-06).
- Foi solicitado o consentimento informado por um dos responsáveis pela criança, para a participação no trabalho e para a realização das avaliações.

CAPÍTULO 3

Métodos

O desenho adotado neste estudo foi o de coorte prospectiva, realizado no Instituto Nacional da mulher, da criança, e do adolescente Fernandes Figueira/Fiocruz, hospital terciário considerado unidade de referência para recém-nascidos de alto risco. Esta é uma unidade hospitalar pública que recebe frequentemente usuários em desvantagens sociais e econômicas.

Foram incluídos neste estudo recém nascidos prematuros (idade gestacional inferior a 37 semanas) com peso de nascimento inferior a 1500 g nascidos nesta Instituição no período compreendido entre 2004 e 2010. Foram excluídos os recém nascidos com infecção congênita, defeitos congênitos, síndromes genéticas, os nascidos em outras maternidades e os óbitos ocorridos nos períodos neonatal e pós-neonatal.

Consideramos sepse, a presença de hemocultura positiva e/ou sinais clínicos e laboratoriais sugestivos de infecção ¹⁵. Os sinais clínicos considerados foram piora do desconforto respiratório caracterizado por taquipnéia, retrações do esterno e/ou subcostal, gemência e cianose, apnéia, instabilidade na temperatura corporal, hiper ou hipoglicemia, perfusão periférica não satisfatória, intolerância alimentar, hipotensão arterial e hipoatividade ou letargia. Os parâmetros laboratoriais incluíram: hemograma com 3 ou mais parâmetros alterados (Quadro 1) e/ou Proteína C-reativa > 0,5 mg/dl, hemocultura negativa ou não realizada, ausência de evidência de infecção em outro sítio e terapia antimicrobiana instituída e mantida pelo médico assistente.

Quadro 1. Parâmetros hematológico sugestivos de infecção segundo Rodwell et al (1988)

Leucocitose ou leucopenia. Considerar: Leucocitose: ≥ 25000 leucócitos ao nascimento ou ≥ 30000 entre 12-24 hs ou > 21000 leucócitos com 48 horas de vida ou mais. Leucopenia: ≤ 5000 leucócitos
Neutrofilia ou neutropenia
Elevação do número de neutrófilos imaturos
Índice neutrofilico aumentado
Razão dos neutrófilos imaturos sobre segmentados $\geq 0,3$
Alterações degenerativas nos neutrófilos com vacuolização e granulação tóxica
Plaquetopenia ($< 150000/\text{mm}^3$)

Os recém nascidos após a alta da UTI neonatal foram acompanhados no Ambulatório de Seguimento de Recém-nascidos de Risco dessa Instituição e a avaliação do desenvolvimento neuromotor foi realizada por pediatra e fisioterapeuta mensalmente até os 12 meses. A avaliação consistiu na observação de postura e movimentação espontânea, tônus muscular ativo e passivo nos vários segmentos corporais (cervical, axial, membros superiores e inferiores e cintura escapular), assimetrias e reflexos de acordo com o protocolo Amiel-Tison e Grenier e os marcos do desenvolvimento motor^{63,64}.

Foi considerada alteração neuromotora quando a criança apresentou na avaliação clínico/neurológica pelo menos uma ou mais alterações associadas como: alteração do tônus muscular (hipertonia e/ou hipotonia), alteração da postura, alteração da movimentação espontânea, exame neurológico alterado e atraso do desenvolvimento motor⁶⁴.

Foi considerado atraso no desenvolvimento motor quando a criança não adquiriu os marcos motores adequados para a idade corrigida, baseado na avaliação clínica, neurológica e no teste de Denver II^{63,65,66}.

A Escala Bayley do Desenvolvimento Infantil (2ª edição) foi aplicada por psicólogas habilitadas aos 12 meses de idade corrigida, sendo avaliadas as áreas mental, psicomotora e comportamento sendo obtidos os índices de desenvolvimento mental, psicomotor e comportamento. Para o presente estudo, porém, foi considerada somente a área motora da Escala Bayley.

Segundo os autores da Escala Bayley, o índice de desenvolvimento psicomotor (PDI) é considerado normal se a pontuação for igual ou superior a 85; atraso moderado - se a pontuação estiver entre 70 e 84; e atraso significativo se a pontuação for inferior a 70. Consideramos neste estudo índice de desenvolvimento psicomotor (PDI) da escala Bayley alterado quando a pontuação foi inferior a 85.

O desfecho do estudo foi o desenvolvimento neuromotor aos 12 meses de idade corrigida, incluindo a avaliação clínico/neurológica e os resultados da área motora da escala Bayley de desenvolvimento infantil. Portanto, as crianças que não realizaram a avaliação através da escala Bayley foram consideradas perdidas do estudo e excluídas da análise. Consideramos desenvolvimento neuromotor alterado quando a criança apresentou alteração na avaliação clínica/neurológica e/ou alteração na escala Bayley aos 12 meses de idade corrigida.

O desenvolvimento neuromotor aos 12 meses das crianças que apresentaram sepse neonatal durante o período da internação foi comparado com o daquelas que não foram infectadas.

A associação entre a variável de exposição (sepse) e a variável desfecho (desenvolvimento neuromotor) foi verificada através de análise multivariada (regressão logística). Investigamos a presença de potenciais fatores de confusão a partir da associação das variáveis com a exposição e com o desfecho.

As variáveis consideradas foram: escolaridade da mãe, renda familiar, presença paterna, assistência pré-natal, número de consultas no pré-natal, corticóide pré-natal, ruptura prolongada de membranas amnióticas, tipo de parto, idade gestacional, peso de nascimento, idade da recuperação do peso de nascimento, sexo masculino, Apgar no 5º minuto, intubação na sala de parto, pneumonia neonatal, apnéia, ventilação mecânica, tempo de uso de ventilação mecânica, displasia broncopulmonar (DBP), pequeno para a idade gestacional (PIG), persistência do canal arterial (PCA), enterocolite necrotizante (NEC) e ultra-sonografia transfontanela alterada (hemorragia periintravascular/leucomalácia/hiperecogenicidade periventricular), frequência à creche, internação no 1º ano de vida, estimulação motora (orientações fornecidas pela equipe sobre como posicionar a criança; sobre manobras a serem realizadas pelos familiares no caso da identificação de alterações no desenvolvimento) e reabilitação motora (fisioterapia na própria Unidade hospitalar ou em Unidade externa).

Displasia Broncopulmonar (DBP) foi definida como a necessidade do uso de oxigênio suplementar por um período de 28 dias ou mais ⁴⁸. Enterocolite Necrotizante foi

considerada nos casos de necessidade de tratamento médico (estágio II) ou de cirurgia (estágio III) ⁵⁴. Hemorragia Intracraniana foi classificada como grau I quando a hemorragia estava localizada somente na matriz germinativa, como grau II quando havia hemorragia intraventricular, mas sem alteração do tamanho dos ventrículos laterais, grau III quando havia hemorragia intraventricular com dilatação ventricular aguda e grau IV quando a havia hemorragia intraventricular com comprometimento do parênquima cerebral ³⁷. A idade gestacional foi estimada através da data da última menstruação materna. Na incerteza desta data, pela ultra-sonografia precoce realizada até 20 semanas de gestação. Na ausência destas duas informações, a idade gestacional foi estimada através do escore de New Ballard ⁶⁷ e a curva de adequação do peso de nascimento para a idade gestacional utilizada foi a de Alexander que considera pequeno para a idade gestacional o peso de nascimento inferior ao percentil 10 para idade gestacional ⁶⁸. Persistência do Canal Arterial definida pela presença do sopro cardíaco, taquicardia, precórdio hiperdinâmico e aumento da amplitude do pulso e confirmado por ecocardiograma ⁶⁹. A estimulação motora foi definida como exercícios em domicílio realizados por pais ou cuidadores com as crianças, orientados pelo fisioterapeuta. A reabilitação motora foi definida como tratamento propriamente dito realizado duas a três vezes por semana em ambulatório de fisioterapia.

Análise estatística

Para a análise dos dados foram utilizados os programas Epi Info versão 3.5.1 e SPSS 17. Foram utilizados testes estatísticos para diferenças de médias (*F statistics* ou *Kruskal Wallis*) e proporções (chi quadrado) e o nível de significância estabelecido foi de 0,05.

Primeiro, foi realizado uma análise descritiva do banco com a finalidade de conhecer as características das crianças com e sem sepse.

Foram calculadas as frequências da sepse e da alteração do índice de desenvolvimento motor e das principais alterações no exame neurológico aos 12 meses de idade corrigida.

A associação entre as variáveis de desfecho e de exposição foi verificada através do cálculo do Odds Ratio (OR).

Para a identificação dos possíveis fatores de confundimento, foram selecionadas as variáveis que apresentaram associação tanto com a exposição quanto com o desfecho com nível de significância inferior a 0,20.

Foi investigada a variação na magnitude da associação entre a sepse e o desenvolvimento neuromotor alterado quando ajustada para cada uma destas variáveis do estudo, definidas como potenciais fatores de confundimento na etapa pregressa. As variáveis cujo ajuste causaram uma mudança maior que 10% no risco da variável exposição principal (sepse), foram selecionadas para o modelo multivariado (regressão logística). No modelo final, foram consideradas as variáveis com nível de significância de 5% ⁷⁰.

CAPÍTULO 4

Resultados

Iniciaram o acompanhamento no ambulatório de seguimento 248 crianças. Durante o primeiro ano de vida ocorreram seis óbitos. A diferença entre o número de crianças que iniciaram o estudo e o número de que foram avaliadas pela Escala Bayley aos 12 meses, deveu-se as faltas às consultas no período programado para a avaliação, apesar do empenho da equipe em contactar as famílias na tentativa de minimizar as perdas. Portanto, nossa população de estudo corresponde a 194 crianças. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as características neonatais do grupo do estudo e o das perdas.

A média de peso de nascimento foi de 1119 g (mediana 1145; DP 247) e a média de idade gestacional foi de 29 semanas e 6 dias (mediana 30 semanas; DP 2).

As características neonatais da população de estudo estão listadas na tabela 1. Esses dados apontam tratar-se de uma população com alta gravidade clínica, onde mais da metade necessitou de assistência ventilatória, cerca de um terço da população desenvolveu doença pulmonar crônica (displasia broncopulmonar- DBP), mais de 40% apresentou PCA, quase 10% pneumonia neonatal. Hemorragia perintraventricular ocorreu em mais de 20% da população e a leucomalácia, em 3%. Quanto aos dados sócios econômicos, a média da renda familiar foi de 1123 reais (mediana 800,00; DP 1210). A média da escolaridade materna foi 8,9 anos (mediana 8,9 anos; DP 3).

Tabela 1. Características da população de 194 prematuros de muito baixo peso nascidos entre 2004 e 2010 oriundos de uma UTI Neonatal pública no Rio de Janeiro.

Características da população	n	%
Peso de nascimento inferior a 1000g	61	31,4
Idade gestacional inferior a 28 semanas	41	21,1
Sexo masculino	91	46,9
Doença de membrana hialina	146	75,3
Assistência ventilatória	111	57,2
Displasia broncopulmonar	58	29,9
Persistência do canal arterial	81	41,8
Pneumonia neonatal	19	9,8
Pequeno para a idade gestacional	86	44,3
Hemorragia periintraventricular	46	23,7
Leucomalácia	6	3,1
Sepse	86	44,3

Quanto à avaliação do neurodesenvolvimento, 20% da população estudada apresentou alteração neuromotora na avaliação clínica/neurológica aos 12 meses e 37,6% alteração no Índice de desenvolvimento psicomotor (PDI). A média do índice do desenvolvimento psicomotor (PDI) foi de 86,6 (mediana 86; DP 15,3). Cerca de 40 % da população (n= 79) apresentaram desenvolvimento motor alterado e/ou alteração no índice do desenvolvimento psicomotor (PDI) aos 12 meses de idade corrigida.

Das 194 crianças, 86 (44,3%) desenvolveram sepse no período neonatal. A comparação das características neonatais do grupo com este diagnóstico e o que não apresentou sepse encontra-se na tabela 2. Foi significativa a diferença entre a frequência da amniorexis prematura no grupo com sepse comparada ao sem sepse. Uma maior frequência de peso de nascimento inferior a 1000 gramas (48,8%) e idade gestacional inferior a 28 semanas (32,6%) também foi identificado nos pacientes com sepse ao ser comparado com os que não apresentaram, sendo esta diferença estatisticamente significativa.

As crianças do grupo com sepse pareceram mais suscetíveis a complicações pulmonares, necessitando de maior tempo de ventilação apresentando elevadas frequências de displasia broncopulmonar, doença da membrana hialina e necessidade de assistência ventilatória, além de uma maior frequência de pneumonia neonatal quando comparadas com as que não desenvolveram tal condição.

As complicações neurológicas no período neonatal (HPIV e leucomalácia) foram mais frequentes entre os recém nascidos que desenvolveram sepse.

Tabela 2. Comparação das características neonatais das crianças nascidas prematuras com muito baixo peso que desenvolveram sepse e das que não desenvolveram sepse no período neonatal.

características	Sepse neonatal (n= 86)	Sem Sepse (n=108)	pValor
Peso de nascimento(g) Média[DP]	1015 [256]	1203 [256]	0,00001
Idade gestacional (semanas)- média [DP]	29,1 [2 s]	30,5[2]	0,00001
PN <1000- n(%)	42 (48,8 %)	19 (17,6%)	0,000003
IG<28s -n (%)	28 (32,6%)	13 (12,0%)	0,0005
Amniorexis prematura-n (%)	22 (25,6%)	12 (11,1 %)	0,008
Assistência ventilatória-n (%)	68(79,1%)	43(39,8%)	0,0000001
Duração da assistência ventilatória- média [DP]	8 d(13)	1,6 (5)	0,00001
Pneumonia- n (%)	14 (16,3%)	5 (4,6%)	0,006
DBP – n (%)	47 (54,7 %)	11 (10,2%)	0,0000001
DMH – n (%)	76 (88,3%)	70 (64,8 %)	0,00016
PCA- n (%)	55 (64%)	26 (24,1%)	0,0000001
PIG – n(%)	34 (39,5%)	52(48,1%)	0,23
NEC - n (%)	4 (4,6%)	0 (0%)	0,08
HPIV - n (%)	32 (37,2%)	14 (13,0%)	0,00008
Leucomalácia- n (%)	4 (4,7%)	2 (1,9%)	0,48

PN <1000: peso de nascimento inferior 1000g; IG<28s: idade gestacional inferior a 28 semanas; DBP: displasia broncopulmonar; PCA: persistência do canal arterial; DMH: doença de membrana hialina; HPIV: hemorragia periintraventricular; PIG: pequeno para a idade gestacional; NEC: enterocolite necrotizante

Quanto aos dados sócio demográficos, verificou-se que 53 crianças (61,6%) com diagnóstico sepse eram do sexo masculino e 38 (35,2%) no grupo sem tal diagnóstico, sendo esta diferença significativa ($p= 0,0002$). Observa-se, também, que a renda familiar inferior a um salário mínimo foi mais frequente no grupo da sepse, e a escolaridade da mãe inferior a quatro anos apresentou maior frequência nas crianças que não desenvolveram a sepse, porém as diferenças não foram estatisticamente significativas (tabela 3).

Tabela 3- Comparação dos dados demográficos das crianças nascidas prematuras com muito baixo peso que desenvolveram sepse com as que não desenvolveram sepse no período neonatal.

Características	Sepse neonatal (n= 86)	Sem Sepse (n=108)	pValor
Renda familiar < 1 salário -n (%)	32 (37,2%)	34 (31,8 %)	0,4
Escolaridade mãe < 5 anos n (%)	6 (7%)	16 (14,8 %)	0,09
Sexo masculino-n (%)	53 (61,6%)	38 (35,2%)	0,0002

Quanto à avaliação do desenvolvimento motor, foi constatada uma frequência duas vezes maior de PDI alterado ($PDI < 85$) aos 12 meses de idade corrigida nas crianças com sepse (55,8%) do que nos pacientes sem tal condição (23,1%). A média do índice do desenvolvimento psicomotor (PDI) nas crianças com diagnóstico sepse foi 81 (DP 15,4) e nas crianças sem este diagnóstico foi 90,8 (DP 13,9), havendo diferença significativa entre os grupos.

As crianças do grupo sepse apresentaram maior frequência de alteração neuromotora aos 12 meses de idade corrigida ao serem comparadas às crianças sem sepse. Apesar da incidência do atraso do desenvolvimento motor no decorrer dos 12 meses de idade corrigida nas crianças que desenvolveram infecção no período neonatal ser maior do que a das crianças que não a desenvolveram, esta diferença não foi estatisticamente significativa. Foi estatisticamente significativa a diferença entre os grupos no que se refere à ocorrência do desfecho, sendo mais frequente no grupo com sepse. (Tabela 4)

Verifica-se, também, maior frequência de tratamento fisioterapêutico, nos pacientes que desenvolveram sepse no período neonatal (16,3%) e uma maior frequência de orientações para exercícios domiciliares nas crianças que não desenvolveram tal condição (64,8%).

Tabela 4- Comparação da frequência de terapias e alterações do neurodesenvolvimento das crianças nascidas prematuras com muito baixo peso que desenvolveram sepse e não desenvolveram sepse no período neonatal.

Características	Sepse neonatal (n= 86)	Sem Sepse (n=108)	pValor
Estimulação em casa –n (%)	33(38,4)	70(64,8)	0,0002
Fisioterapia-n (%)	14 (16,3)	5 (4,6)	0,007
Estimulação e fisioterapia-n (%)	35 (40,7)	30 (28)	0,06
PDI < 85 aos 12 meses –n (%)	48 (55,8%)	25 (23,1)	0,000003
Alteração neuromotora aos 12-n (%)	29(33,7)	10 (9,3%)	0,00002
ADM 0-12m -n (%)	75 (87,2)	86(79,6)	0,16
Alteração neuromotora e/ou PDI< 85 aos 12 meses-n (%)	51(59,3)	28 (25,9)	0,000003

ADM 0-12m: atraso do desenvolvimento encontrado entre 0 e 12 meses de idade corrigida; PDI< 85: índice do desenvolvimento psicomotor inferior a 85 aos 12 meses de idade corrigida.

Na análise bivariada entre a variável de exposição (sepse) e o desfecho (desenvolvimento neuromotor alterado) verificamos que as crianças que desenvolveram sepse no período neonatal apresentaram quatro vezes mais chance de apresentar alteração do desenvolvimento neuromotor aos doze meses do que aquelas que não apresentaram infecção (OR:4,16 IC: 2,26 - 7,65 p: 0,00001).

Na verificação dos possíveis fatores de confusão na associação da sepse com o desenvolvimento neuromotor, verificamos que as seguintes variáveis apresentaram associação tanto com a exposição quanto com o desfecho: peso inferior a 1000g, idade gestacional inferior a 28 semanas, sexo masculino, pneumonia neonatal, hemorragia

periintra-ventricular, assistência ventilatória, persistência do canal arterial e displasia broncopulmonar.

Após ajuste para cada uma das possíveis variáveis de confundimento, foram selecionadas para o modelo logístico multivariado as seguintes variáveis: displasia broncopulmonar, persistência do canal arterial e sexo masculino (tabela 5). Após o controle destes fatores de risco, a sepse neonatal permaneceu significativamente associada a alterações do desenvolvimento neuromotor aos doze meses de idade corrigida. Pode ser observado que a displasia broncopulmonar apresentou significância estatística limítrofe para associação com a alteração do desenvolvimento neuromotor aos 12 meses de idade corrigida. (OR 2,06 IC: 0,97- 4,4 p= 0,06). Não foi identificada a presença de interação entre as variáveis de confundimento.

Tabela 5- Associação da sepse neonatal com alteração do desenvolvimento neuromotor ajustada para as variáveis selecionadas.

	OR	IC	pValor
Sepse	2,50	1,23-5,10	0,011
DBP	2,06	0,97-4,4	0,06
Sexo masculino	1,66	0,88-3,14	0,12
PCA	1,30	0,65-2,60	0,45

CAPÍTULO 5

Discussão

A incidência da sepse neonatal no presente estudo foi consistente com os dados da literatura. Shah e colaboradores (2008) observaram que 35% da coorte tinham pelo menos um episódio de sepse confirmada. O presente estudo aponta que as crianças nascidas prematuras de muito baixo peso que apresentaram infecção neonatal têm 2,5 vezes mais chances de apresentar desenvolvimento neuromotor alterado aos doze meses de idade corrigida, independente dos outros fatores de risco. Considerando a elevada frequência de sepse nesta população, pode-se concluir que importante parcela da mesma poderá ter alterações do desenvolvimento neuromotor.

Necessidade de orientações de exercícios para serem realizados em casa foi mais frequente em crianças que não desenvolveram sepse neonatal. Já, a necessidade de tratamento fisioterapêutico foi superior nas crianças com infecção neonatal. Esse fato pode estar relacionado à diferença na gravidade das alterações neuromotoras encontradas nos grupos. As crianças que não desenvolveram sepse podem ter apresentado alterações leves que foram solucionadas apenas com orientações de exercícios domiciliares, assim como podem ter tido tempo de resolução mais curto. Já, as crianças com infecção neonatal podem ter desenvolvido alterações mais importantes, onde a conduta mais indicada foi o encaminhamento para o tratamento fisioterapêutico.

No atual estudo, foi verificado que 55,8% (n=48) das crianças do grupo sepse apresentaram índice de desenvolvimento psicomotor (PDI) inferior a 85 e 33,7% (n=29) de alterações neuromotoras identificadas pela avaliação clínica/neurológica aos 12 meses de idade

corrigida. Observou-se, portanto, uma diferença entre as frequências dos resultados das avaliações realizadas pela escala Bayley II e pela avaliação clínica/neurológica, sendo verificada uma frequência maior para alteração na escala Bayley II. Esta distinção pode estar relacionada à diferença entre as tarefas exigidas para que a criança seja considerada com desempenho normal. Para uma criança alcançar um PDI superior ou igual a 85 (desempenho normal) aos 12 meses, a mesma terá que ser capaz de realizar algumas tarefas como agarrar o lápis para rabiscar, passar para posição de pé, andar com ajuda e, recebe crédito, se andar independentemente. Já na avaliação clínica/neurológica uma criança será considerada com desempenho normal aos 12 meses de idade, se a mesma for capaz de realizar transferências como passar de sentado para de pé, permanecer de pé com boa estabilidade e com apoio, dar passos laterais e passos para frente com apoio, apresentar tônus, postura e movimentação espontânea adequados. Pode-se identificar diferenças em alguns itens, entre a avaliação clínico/neurológica e a escala Bayley, necessários para que a criança seja considerada com um adequado desenvolvimento. Na avaliação clínica/neurológica a tarefa de segurar o lápis para rabiscar, às vezes, pode não ser solicitado à criança, o que pode ter gerado essa maior frequência de alteração na escala Bayley, onde tal tarefa é solicitada, proporcionando essa diferença entre as frequências da escala e avaliação clínica/neurológica.

Deve ser considerado que parte das alterações verificadas podem ser decorrentes das denominadas anormalidades neurológicas transitórias observadas nos bebês prematuros até os 18 meses de idade corrigida. Brandt e colaboradores (2000) identificaram uma maior frequência dessas alterações transitórias em crianças prematuras quando comparadas com as a termo. Os pesquisadores observaram sinais neurológicos anormais principalmente no

primeiro ano de vida. O estudo conclui que não é possível prever precocemente se um sinal neurológico anormal será transitório, para isso, é necessário um acompanhamento longitudinal dessas crianças, ressaltando a importância do seguimento dessa população.

Os resultados desse estudo estão de acordo com a maioria dos estudos prévios, onde foi constatada a associação entre a sepse neonatal e as alterações do desenvolvimento neuromotor^{7,10,13}.

Kohlendorfer e colaboradores (2009) verificaram a associação dos possíveis fatores de risco para alterações do desenvolvimento neuromotor ou mental (definido como PDI e MDI inferior a 85 da Escala Bayley II). As crianças que desenvolveram sepse neonatal tardia apresentavam três vezes mais chances de evoluir para desenvolvimento neuromotor alterado aos 12 meses de idade corrigida. Tais achados se assemelham aos dados encontrados no presente estudo, onde a associação entre a sepse e desenvolvimento neuromotor alterado (OR: 2,50) se aproxima ao verificado no estudo dos autores supra citados.

O estudo multicêntrico de Stoll e colaboradores (2004) com mais de 6000 crianças verificou a associação entre a sepse neonatal e comprometimento grave do desenvolvimento entre 18 e 22 meses de idade corrigida. Identificaram que as crianças que desenvolveram sepse apresentaram 1,3 mais chances de desenvolver PDI < 70, 1,5 mais chances de apresentar desenvolvimento neuromotor alterado (definido como PDI e MDI inferior a 70, paralisia cerebral, cegueira e surdez bilateral) quando comparadas com as crianças sem tal diagnóstico. Apesar do desfecho destes autores ser mais abrangente e observado em faixa etária diferente do nosso estudo, os resultados mostraram associação.

Um recente estudo realizado por Schlapbach e colaboradores (2011) investigou a associação entre infecção neonatal e alteração do neurodesenvolvimento em uma coorte de prematuros extremos. Foram avaliadas e comparadas aos 24 meses de idade corrigida, 136 crianças com sepse confirmada, 169 com sepse suspeita e 236 sem infecção. O estudo demonstrou que as crianças que desenvolveram sepse confirmada no período neonatal apresentavam três vezes mais chances de desenvolver paralisia cerebral. Apesar de ter sido observado que as crianças com infecção apresentaram cerca de duas vezes mais chance de terem índice do desenvolvimento psicomotor (PDI) e desenvolvimento neuromotor alterados, as diferenças entre os grupos não foram estatisticamente significativas.

Estudos sugerem que as alterações neuromotoras identificadas em crianças nascidas prematuras e que desenvolveram infecção no período neonatal, podem ser mediadas pela lesão da substância branca^{9,30}. No entanto, ainda não se sabe qual o mecanismo que gera a lesão da substância branca. Parece que tal lesão pode ser atribuída à suscetibilidade dos precursores dos oligodendrócitos à inflamação, hipóxia e isquemia³⁰.

Silveira e colaboradores (2008) verificaram que a sepse neonatal era um fator de risco para a leucomalácia periventricular (LPV) em recém-nascidos prematuros de muito baixo peso. Nossos resultados demonstram que apesar de uma frequência maior da LPV entre as crianças que desenvolveram sepse no período neonatal ao serem comparadas com aquelas que não desenvolveram, essa diferença não foi estatisticamente significativa. O nosso resultado concorda com o do estudo de Schlapbach e colaboradores (2011) que também observou uma frequência maior da LPV no grupo das crianças que desenvolveram sepse

quando comparada com o grupo que não desenvolveu, mas a diferença não foi significativa.

A hemorragia periintra-ventricular tem sido relatada por vários autores como mais frequente em crianças que apresentaram sepse^{10,72}. Nossos resultados vão ao encontro dos relatos destes autores, onde a frequência de HPIV foi três vezes maior no grupo com sepse. Apesar da frequência mais elevada entre as crianças com sepse, na análise multivariada a HPIV perdeu a associação com o desfecho.

Estudos prévios demonstram que pacientes que desenvolveram sepse neonatal apresentam características neonatais mais comprometedoras, como menor média de peso de nascimento e idade gestacional, maior frequência de persistência do canal arterial (PCA) e amniorexis prematura. Maior suscetibilidade a complicações pulmonares, também pode ser observada nessa população, como maior frequência de doença da membrana hialina (DMH), displasia broncopulmonar (DBP), além de maior tempo de assistência ventilatória e maior incidência da necessidade da mesma^{7,13,72}. Tais achados também foram observados no presente estudo, devendo-se dar ênfase à DBP. Verificamos que DBP, apesar de não ter apresentado associação estatisticamente significativa com desfecho, foi uma variável com significância estatística limítrofe para desenvolvimento neuromotor alterado aos 12 meses de idade corrigida (OR: 2,06; IC:0,97-4,4; p=0,06). Vários estudos têm observado associação da DBP com alterações neuromotoras em diversas faixas etárias^{51,73,74,75}. No nosso meio, Martins e colaboradores (2010) observaram em uma coorte de prematuros de muito baixo peso de nascimento que as crianças portadoras de DBP tiveram

uma chance quatro vezes maior de apresentar alteração do índice de desenvolvimento psicomotor aos 6 meses do que as crianças sem a displasia broncopulmonar.

Steverson e colaboradores (2000) demonstraram que, por razões ainda desconhecidas, recém-nascidos prematuros de muito baixo peso do sexo masculino apresentaram maior chance (OR >1,00) de desenvolver desfechos neonatais adversos, sendo mais suscetíveis a intubação e ao recebimento de medicação para ressuscitação cardio-pulmonar. Hintz e colaboradores (2006) constataram que prematuros do sexo masculino tinham 2 vezes mais risco de apresentar MDI inferior a 70 e 1,8 mais risco de apresentar alterações do neurodesenvolvimento (definidas como paralisia cerebral severa a moderada, MDI ou PDI inferior a 70) dos 18 aos 22 meses de idade corrigida. Apesar da literatura relatar que recém nascidos do sexo masculino apresentam pior prognóstico, os nossos resultados apontam que, que na análise multivariada, a variável sexo masculino perdeu a associação com o desfecho desenvolvimento neuromotor aos 12 meses de idade corrigida.

O estudo de Cooke (2005) demonstrou que a persistência do canal arterial (PCA) estava associada com as alterações de habilidades cognitivas aos 7 anos, com a hemorragia periventricular e as lesões do parênquima cerebral, sendo as duas últimas possíveis causas para as alterações das habilidades cognitivas. Apesar das alterações identificadas, o estudo não verificou associação entre PCA e alterações nas habilidades motoras aos 7 anos, o que vai ao encontro dos resultados do nosso estudo. Apesar das faixas etárias distintas, os resultados do atual estudo mostram que não houve associação estatisticamente significativa entre PCA e alteração do desenvolvimento neuromotor aos 12 meses de idade corrigida após análise de regressão logística.

Um aspecto importante relacionado à população de crianças prematuras é a intervenção precoce, pois tais alterações motoras podem surgir nos primeiros meses de vida nas crianças com sepse no período neonatal. Gianní e colaboradores (2006) tiveram como objetivo avaliar os efeitos de um programa de intervenção iniciado aos 3 meses em prematuros de muito baixo peso. Foi observado que as crianças que participaram do programa apresentaram maiores escores os domínios pessoal-social, coordenação olho-mão e raciocínio prático na escala Griffiths de desenvolvimento aos 36 meses de idade corrigida. O estudo demonstra, portanto, a importância da estimulação precoce que tem como objetivo a possibilidade da promoção de um melhor desenvolvimento neuropsicomotor. Nosso estudo não teve por finalidade comparar o desempenho pela escala Bayley das crianças que fizeram estimulação com quem não recebeu estimulação, pois os familiares de todas as crianças cujo exame evidenciou qualquer alteração foram orientados a fazer exercícios no domicílio e/ou tratamento fisioterapêutico. Nossos resultados mostram que as crianças com sepse necessitaram com maior frequência de tratamento fisioterapêutico e apresentaram maior frequência de alterações neuromotoras que as crianças sem infecção.

Além disso, crianças nascidas prematuramente podem desenvolver alterações futuras. O estudo de Jeyasselan e colaboradores (2006) identificou tais alterações, ao avaliar uma coorte de prematuros extremos e encontrar associação entre sinais motores menores aos 24 meses com dificuldade de atenção aos 7 e 9 anos de idade, reforçando a importância do acompanhamento a longo prazo dessa população com intervenção no tempo hábil, na tentativa de proporcionar um adequado desenvolvimento para que as mesmas, no futuro, tenham maior inclusão na escola, no mercado de trabalho e na sociedade.

As perdas ocorridas durante o seguimento do estudo podem ser consideradas como uma limitação do estudo, no entanto, não houve diferença significativa entre as características neonatais do grupo de perdas e o das crianças que foram avaliadas no estudo. É importante ressaltar que as perdas do presente estudo foram semelhantes às perdas observadas em alguns estudos prévios sobre o tema.

CAPÍTULO 6

Considerações finais

Pode-se concluir que a sepse neonatal comportou-se como fator de risco independente para desenvolvimento neuromotor alterado de crianças prematuras na faixa etária avaliada, mas é relevante expor que além da sepse neonatal, existem outros fatores, discutidos anteriormente, que também podem estar associados a essas alterações. No nosso estudo as crianças que desenvolveram sepse no período neonatal apresentaram 2,5 vezes mais chances de ter desenvolvimento neuromotor alterado aos 12 meses. Porém, não é possível a generalização deste resultado para populações com características diferentes, e sim, para aquelas com características semelhantes, ou seja, prematuros com peso de nascimento inferior de 1500g, nascidos em um hospital terciário da rede pública, de mães com baixo a médio risco.

A idade escolhida para o ponto de corte (12 meses de idade corrigida) tinha como objetivo a detecção precoce de alterações do desenvolvimento neuromotor e, portanto, uma abordagem terapêutica precoce e a mais adequada possível. Outra motivação para essa

escolha, foram os escassos relatos na literatura de alterações nessa idade relacionados à sepse. É interessante expor que parte das alterações neurológicas observadas seja de natureza transitória, não sendo recomendado diagnóstico definitivo nessa faixa etária. No entanto, a detecção precoce de alterações pode promover um adequado desenvolvimento dessas crianças no futuro. Estudos vêm demonstrando a importância do acompanhamento dessa população de risco^{77,78}.

Portanto, sugere-se a partir dos resultados encontrados que a criança que desenvolveu sepse no período neonatal tenha um acompanhamento diferenciado do seu desenvolvimento motor.

Outro aspecto de maior relevância, são as medidas que devem ser voltadas para a prevenção da infecção neonatal. Atualmente, observa-se uma maior frequência da prematuridade entre os nascidos vivos. E estudos mostram uma maior frequência da sepse neonatal nessa população de prematuros. Portanto, a implementação de medidas de prevenção nas unidades neonatais contribuiria para a redução da incidência da sepse pós-natal, o que poderia colaborar para a redução da mortalidade neonatal e das alterações do desenvolvimento neuromotor verificadas nessa população. É interessante lembrar da importância da realização de um adequado pré-natal, na tentativa de minimizar as infecções maternas que podem dar origem a sepse de início precoce nessa população.

O presente estudo pretende contribuir com o aumento do conhecimento sobre o tema e encorajar a realização de novas pesquisas nessa área, pois através da demonstração da necessidade e da importância do acompanhamento dessa população de prematuros com sepse neonatal, subsídios poderão ser fornecidos para elaboração de medidas preventivas e

para um melhor acompanhamento dessa população, já que um dos compromissos do Ministério da Saúde é prover qualidade de vida para que a criança possa crescer e desenvolver todo o seu potencial através das ações de promoção à saúde, prevenção de agravos e de assistência ¹⁸.

Referências*

01. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, Hale EC, Newman NS, Schibler K, Carlo WA, Kennedy KA, Poindexter BB, Finan NN, Ehrenkranz RA, Duara S, Sánchez PJ, O'Shea TM, Goldberg RN, Van Meurs KP, Faix RG, Phelps DL, Frantz ID 3rd, Watterberg KL, Saha S, Das A, Higgins RD; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010; 126:443-56.
02. Lee SK, McMillan DD, Ohlsson A, Pendray M, Synnes A, Whyte R, Chien LY, Sale J, the Canadian NICU Network . Variations in practice and outcomes in the Canadian NICU Network:1996-1997. *Pediatrics* 2000; 106: 1070-9
03. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2007;196:147e141-148e141.
04. Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, Fanaroff AA, Hack M. Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990s. *Pediatrics* 2005; 4:997-1003.
05. Mikkola K, Ritari N, Tommiska V, Salokorpi T, Lehtonen L, Tammela O, Pääkkönen L, Olsen P, Korkman M, Fellman V. Neurodevelopmental outcome at 5 years of age of a national cohort of extremely low birth weight infants who were born in 1996-1997. *Pediatrics* 2005; 6:1391-400.

* As referências seguem as normas propostas pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher/IFF/FIOCRUZ.

06. Moreira MEL, Lopes JMA, Carvalho M. O recém-nascido de alto risco. Teoria e prática do cuidado. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2004. p.266-69
07. Schlapbach LJ, Aebischer M, Adams M, Natalucci G, Bonhoeffer, Latzin P, Nelle M, Bucher HU, Latal B. Impact of sepsis on neurodevelopmental outcome in a swiss national cohort of extremely premature infants. *Pediatrics* 2011;128:348-57.
08. Chapman A, Stoll BJ. Neonatal infection and long-term neurodevelopmental outcome in the preterm infant. *Curr Opin* 2006; 19:290-97
09. Shah DK, Doyle LW, Anderson PJ, Bear M, Daley AJ, Hunt RW, Inder TE. Adverse neurodevelopment in preterm infants with postnatal sepsis or necrotizing enterocolitis is mediated by white matter abnormalities on magnetic resonance imaging at term. *Journal Pediatric* 2008; 153:170-5
10. Stoll BJ, Hansen NI, Chapman IA, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, Higgins RD. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low- birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA* 2004; 17:2357-65.
11. Han TR, Bang MS, Lim JY, Yoon BH, Kim IW. Risk factors cerebral palsy in preterm infants. *Am J Phy Med Rehabil.* 2002; 81:297-303.
12. Wheeler M, Rennie JM. Perinatal infection is an important risk factor for cerebral palsy in very-low-birthweight infants. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2000; 42:364-7.
13. Kohlendorfer UK, Ralser E, Peglow UP, Reiter G, Trawöger R. Adverse neurodevelopmental outcomes in preterm infants: risk factor profiles for different gestational ages. *Acta Paediatrica* 2009; 98:792-6.

14. Miura E, Silveira RC, Procianoy RS. Sepsis Neonatal: diagnóstico e tratamento. *Jornal de Pediatria* 1999; 75 Suppl 1: 57-62.

15. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Neonatologia: critérios nacionais de infecções relacionadas à assistência à saúde. 2º versão. 2010

16. Moura-Ribeiro MVL, Gonçalves VMG. *Neurologia do Desenvolvimento da Criança*. Campinas: Revinter, 2006

17. Halpern R, Barros AJD, Matijasevich A, Santos IS, Victora CG, Barros FC. Estado de desenvolvimento aos 12 meses de idade de acordo com peso ao nascer e renda familiar: uma comparação de duas coortes de nascimentos no Brasil. *Caderno de Saúde Pública* 2008; 24 Suppl3:S444- 50

18. Ministério da Saúde. Saúde da Criança. http://portal.saude.gov.br/portal/saude/area.cfm?id_area=1251. (Accessed on 01/jun/2010)

19. Silveira RC, Procianoy RS, Dill JC, Costa CS. Periventricular leukomalacia in very low birth weight preterm neonates with high risk for neonatal sepsis. *Jornal de Pediatria* 2008; 84: 211-16.

20. Thelen E. Motor development as foundation and future of developmental psychology. *Int J Behavioral Dev* 2000; 24:385-97.

21. Gabard C, Rodrigues LP. Teste contemporâneos de avaliação do comportamento motor infantil. In: *Neurologia do Desenvolvimento da Criança*. Moura-Ribeiro MVL e Gonçalves VMG, Rio de Janeiro: Revinter; 2006. P.243-57.

22. Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008.

23. Spittle AJ, Doyle LW, Boyd RN. A systematic review of the clinimetric properties of neuromotor assessments for preterm infants during the first year of life. *Developmental Medicine e Child Neurology* 2008; 50:254-66.
24. Bayley N. Bayley scales of infant development. 2^o.Edition. San Antonio: Harcourt; 1993.
25. Haque KN. Neonatal sepsis in the very low birth weight preterm infants: Part 2: Review of definition, diagnosis and management. *Journal of Medical Sciences* 2010; 3:11-27.
26. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR, Fanaroff AA, Lemons JA, Donovan EF, Oh W, Stevenson DK, Ehrenkranz RA, Papile LA, Verfer J, Wright LL. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: A report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Journal Pediatric* 1996; 129:63-71.
27. Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD, et al. Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of Gram negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002–2003. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:635–9.
28. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002; 110:285–91.
29. Dammann O, O’Shea M. Cytokines and perinatal brain damage. *Clin Perinatol* 2008; 35: 643-63.
30. Glass HC, Bonifacio SL, Chau V, Glidden D, Poskitt K, Barkovich AJ, Ferriero DM, Miller SP. Recurrent postnatal infections are associated with progressive white matter injury in preterm infants. *Pediatrics* 2008;122: 299-305

31. Back SA. Perinatal White matter injury: the changing spectrum of pathology and emerging insights into pathogenetic mechanisms. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2006;12:129-40.
32. Garnier Y, Coumans ABC, Jensen A, Hasaart THM, Berger R. Infection-Related Perinatal Brain Injury: The Pathogenic Role of Impaired Fetal Cardiovascular Control. *J Soc Gynecol Investig* 2003; 10: 450-9.
33. Polin AR. Systemic infection and brain injury in the preterm infant. *Jornal de Pediatria* 2008; 84:188-9
34. Miller SP, Ferriero DM, Leonard C, Piccuch R, Glidden DV, Partridge JC, Perez M, Mukherjee, Vigneron DB, Barkovich AJ. Early brain injury in premature newborns detected with magnetic resonance imaging is associated with adverse early neurodevelopmental outcome. *J Pediatric* 2005; 147:609-16.
35. Inder TE, Warfield SK, Wang H, Hüppi OS, Volpe JJ. Abnormal cerebral structure is present at term in premature infants. *Pediatrics* 2005; 115:286-94
36. Vollmer B, Roth S, Baudin J, Stewart AL, Neville BGR, Wyatt JS. Predictors of Long-Term Outcome in Very Preterm Infants: Gestational Age Versus Neonatal Cranial Ultrasound. *Pediatrics* 2003;112: 1108-14.
37. Papile LA, Burnstein J, Burnstein R, Koffler H. Incidence and evolution of of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birthweights less than 1500g. *J Pediatr* 1978; 92: 529-34.
38. Patra K, Wilson-Costello D, Taylor G, Mercuri-Minich N, Hack M. Grades I-II Intraventricular Hemorrhage in Extremely Low Birth Weight Infants: Effects on Neurodevelopment. *Journal Pediatrics* 2006:149:169-73
39. Cooke RWI. Perinatal and postnatal factors in very preterm infants and subsequent cognitive and motor abilities. *Arch. Dis Child Fetal Neonatal* 2005; 90: F60-63.

40. Couser RJ, Hoekstra RE, Ferrara TB, Wright GB, Cabaaka AK, Connet JE. Neurodevelopmental follow-up at 36 months corrected age of preterm infants treated with prophylactic indomethacin. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154: 598-02.
41. Ment LR, Oh W, Ehrenkranz RA, Philip AG, Vohr B, Allan W, Duncan CC, Scott DT, Taylor KJ, Katz KH, et al. indomethacin and prevention of intraventricular hemorrhage: a multicenter randomized trial. *Pediatrics* 1994; 93:543-50
42. Van Bel F, Van de Bor M, Stijnen T, Baan J, Ruys JH. Cerebral blood flow velocity changes in preterm infants after a single dose of indomethacin: duration of its effect. *Pediatrics* 1989; 84:802-7
43. Hintz SR, Kendrick DE, Vohr BR, Poole K, Higgins RD. Gender differences in neurodevelopmental outcomes among extremely preterm, extremely-low-birthweight infants. *Acta Paediatr.* 2006;95:1239-48.
44. Lee PA, Chernausk SD, Hokken Koelega ACS, Czernichow P. International Small for Gestational Age Advisory Board Consensus Development Conference Statement: Management of Short Children Born Small for Gestational Age, April 24–October 1, 2001 *Pediatrics* 2003; 111: 1253-61.
45. Goldenberg RL, Cliver SP. Small for gestational age and intrauterine growth restriction: definitions and standards. *Clin Obstet Gynecol* 1997;40:704-14.
46. Yanney M, Marlow N. Paediatric consequences of fetal growth restriction. *Semin Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: 34-40.
47. Goto MMF, Gonçalves VMG, Netto AA, Morcillo AM, Moura-Ribeiro MVL. Neurodevelopment of full-term small-for-gestational age infants in the second month of life. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 2005; 63: 1239-48.
48. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1723-29.
49. Luchi JM, Bennet FC, Jackson JC. Predictors of neurodevelopmental outcome following bronchopulmonary dysplasia. *Am J Dis Child* 1991; 145: 813-7.

50. Leonard CH, Clyman RI, Piecuch RE, Juster RP, Ballard RA, Behle MB. Effect of medical and social risk factors on outcome of prematurity and very low birth weight. *J Pediatr*. 1990; 116: 620-6.
51. Majnemer A, Riley P, Shevell M, Birnbaum R, Greenstone H. Severe bronchopulmonary dysplasia increases risk for later neurological and motor sequelae in preterm survivors. *Developmental Medicine and Child Neurology* 2000;42:53-60.
52. Short EJ, Kirchner HL, Asaad BA, Fulton S et al. Developmental Sequelae in Preterm Infants Having a Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161: 1082-7.
53. Matins PS, Mello RR, Silveira KS. Bronchopulmonary dysplasia as a predictor factor for motor alteration at 6 months corrected age in premature infants. *Arq. Neuro-Psiquiatr* 2010; 68: 749-54.
54. Bell Mj., TembergJL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizant enterocolitis: therapeutic decisions based on clinical stating. *Ann surg*. 1978: 187:1-7
55. Andrade SA, Santos DN, Bastos AC, Pedromônico MRM. Almeida-Filho N, Barreto ML. Ambiente familiar e desenvolvimento cognitivo infantil: uma abordagem epidemiológica. *Ver Saúde Pública* 2005; 39: 606-11.
56. McPhillipis M, Jordan-Black JÁ. The effect of social disadvantage on motor development in young children: a comparative study. *J Child Psychol Psychiatry*.2007; 48: 1214-22.

57. Souza CT, Santis DC, Tolocka RE, Baltieri L, Gibim NC, Habechian FAP. Avaliação do desempenho motor global e em habilidades motoras axiais e apendiculares de lactentes frequentadores de crèche. *Revista Brasileira Fisioterapia* 2010; 14: 309-15.
58. Rezende MA, Beteli VC, Santos ILF. Acompanhamento das habilidades motoras de crianças que frequentam creches e pré-escolas. *Revista Latino-Americana de Enfermagem* 2005; 13: 619-25.
59. Spittle AJ, Orton J, Doyle LW, Boyd R. Early developmental intervention programs post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairments in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4.
60. Girolami GL, Campbell SK,. Efficacy of a Neuro-Developmental Treatment program to improve motor control in infants Born prematurely. *Pediatr Phys Ther* 1994;6: 175-184.
61. Cameron EC, Maehle V, Reid J. The effects of na early physical therapy intervention for very preterm, very low birth infants: a randomized controlled clinical Trial. *Pediatr Phys Ther* 2005; 17: 107-119.
62. Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DI. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *Journal Pediatrics* 1988; 112: 761-7
63. Amiel Tyson C, Grenier A, Neurological assessment during the first year of life. New York: Oxford University Press; 1986.
64. Mello RR, Silva KS, Rodrigues MCC, Chalfun G, Ferreira RC, Delamônica JVR. Predictive Factors for Neuromotor Abnormalities at the Corrected Age of 12 Months in Very Low Birth Weight Premature Infants. *Arq Neuropsiquiatria* 2009; 67: 235-241.

65. Holt KS. Child development- Diagnosis and assessment. London: Butterworth-Heinemann; 1991:70-102
66. Frankenburg WK, Dodds JB, Archer P, Sharir H, Breusnich. The Denver II: a major revision and restandartization of the Denver developmental screening test. *Pediatrics* 1992; 89: 91-9
67. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers- Ealsman BL, Lipp R. New Ballard score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr* 1991; 3: 417-23.
68. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States National Reference for fetal growth. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 163-8.
69. Miyague NI. Persistência do canal arterial em recém-nascidos prematuros. *Jornal de Pediatria* 2005; 6: 429-30
70. Hosmer DW, Lemeshow S. Applied logistic regression. New York: Wiley-Interscience, 1998.
71. Brandt I, Sticker EJ, Höcky M, Lentze MJ. Transient abnormal neurologic signs (TANS) in a longitudinal study of very low birth weight preterm infants. *Early Human Development* 2000; 59: 107-126.
72. Klinger G, Levy I, Sirota L, Boyko V, Lerner-Geva L, Reichman B. Outcome of early-onset sepsis in a national cohort of very low birth weight infants. *Pediatrics* 2010; 125:736-40.
73. Burns Y, Gray P, O'Callaghan M. Bronchopulmonary dysplasia: a comparative study of motor development to two years of age. *Aus J Physiother* 1997; 43 (1): 19-25.
74. Short EJ, Klein NK, Lewis BA, Fulton S et al. Cognitive and academic consequences of bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight: 8 years-old outcomes. *Pediatrics*, 2003; 112 (5): 359-374.

75. Moon NM, Mohay HA, Gray PH. Development patterns from 1 to 4 years of extremely preterm infants who required home oxygen therapy. *Early Human Development* 2007;83, 209-16.
76. Steverson D, Verter J, Fanaroff A, Oh W, Ehrenkranz S, Donovan E, Wright L, Lemons J, Tyson J, Korones S, Bauer C, Stoll B, Papile L. Sex differences in outcomes of very low birthweight infants: the newborn male disadvantage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2000; 83:182-85 .
77. Gianni ML, Picciolini O, Ravassi M, Gardon L, Vegni C. The effects of an early developmental mother-child intervention program on neurodevelopment outcome in very low birth weight infants: A pilot study. *Early Hum Dev* 2006; 82:691-5
78. Jeyaseelan D, O'Callaghan M, Neulinger K, Shum D, Burns Y. The association between early minor motor difficulties in extreme low birth weight infants and school age attentional difficulties. *Early Hum Dev* 2006; 82:249-55.

APÊNDICE 1

Análise bivariada entre características neonatais e desenvolvimento neuromotor alterado aos 12 meses (desfecho)

Características	OR	IC	pValor
Sepse	4,16	2,26-7,65	0,0000
PN< 1000g	1,65	0,89-3,0	0,10
IG<28 semanas	1,95	0,97-3,9	0,06
PIG	1,088	0,61-1,93	0,77
PCA	2,42	1,34-4,36	0,0033
Amniorexis prematura	1,02	0,48-2,17	0,95
Pneumonia	3,57	1,29-9,86	0,01
Assistência ventilatória	2,00	1,10-3,63	0,02
DBP	3,94	2,06-7,53	0,00001
HPIV	1,46	0,75-2,85	0,26
Leucomalácia	0,72	0,13-4,03	0,70

PN: peso de nascimento; IG: idade gestacional; PN <1000: peso de nascimento inferior 1000g; IG<28s: idade gestacional inferior a 28 semanas; PIG: pequeno para a idade gestacional; PCA: persistência do canal arterial; DBP:displasia broncopulmonar; HPIV: hemorragia periintraventricular;

Análise bivariada entre dados demográficos e desenvolvimento neuromotor alterado aos 12 meses (desfecho)

Características	OR	IC	pValor
Renda Familiar <1 salário	2,12	1,16-3,9	0,013
Escolaridade materna < 5 anos	1,009	0,4-2,4	0,98
Sexo masculino	2,37	1,31-4,26	0,0039

Análise bivariada entre características neonatais e sepse neonatal (exposição)

Características	OR	IC	pValor
PN< 1000g	4,47	2,3-8,6	0,000004
IG<28 semanas	3,5	1,7-7,4	0,0005
PIG	0,70	0,40-1,25	0,23
PCA	5,6	3,0-10,4	0,0000
Amniorexis prematura	2,75	1,27-5,94	0,010
Pneumonia	4,01	1,4-11,6	0,011
Assistência ventilatória	5,71	2,99-10,9	0,0000
DBP	10,6	5,0-22,6	0,0000
HIC	3,98	1,95-8,1	0,0001
Leucomalácia	2,58	0,46-14,46	0,28

PN: peso de nascimento; IG: idade gestacional; PN <1000: peso de nascimento inferior 1000g; IG<28s: idade gestacional inferior a 28 semanas; PIG: pequeno para a idade gestacional; PCA: persistência do canal arterial; DBP:displasia broncopulmonar; HPIV: hemorragia periintraventricular

Análise bivariada entre dados demográficos e sepse neonatal (exposição)

Características	OR	IC	pValor
Renda Familiar< 1 salário	1,27	0,7-2,3	0,43
Escolaridade materna< 5 anos	0,43	0,16-1,2	0,08
Sexo masculino	2,96	1,64-5,3	0,003

Apêndice-2

Ficha de Coleta de Dados

Departamento de Neonatologia/Ambulatório de Seguimento de Recém-Nascidos de Risco- Instituto Fernandes Figueira- IFF

FICHA Nº :

NOME:

REG:

NOME DA MÃE:

REG:

ENDEREÇO:

TEL:

IDADE DA MÃE: GESTA () PARA () PRE NATAL : NÃO () SIM ()

CONS.()

DUM: FIG () AIG () ULTRA-SOM 1 TRIMESTRE:

DADOS SOCIAIS:

MÃE: ESCOLARIDADE:, RENDA FAM.:

HABIT / DOMICÍLIO: ADULTOS:..... CRIANÇAS <= 5 ANOS:.....

Idade de todos os filhos:

DADOS FAMILIARES: TABAGISMO- MÃE DURANTE GESTAÇÃO: SIM () NÃO () n° cigarros/

dia:..... APÓS GESTAÇÃO: SIM () NÃO () n° cig/dia:..... TABAGISMO- PAI SIM () NÃO ()

N° cig/ dia:.....

ALERGIA RESPIRAT.: MÃE: SIM () NÃO () PAI: SIM () NÃO () IRMÃO: SIM () NÃO ()

DATA DO NASCIMENTO:

PESO DE NASCIMENTO:

EST:

PC:

BALLARD: PONTOS:

SEMANAS:

SEXO:

DATA DA ALTA:

PESO DA ALTA:

EST:

PC:

T.INTERN:.....DIAS

ÓBITO:

SIM ()

NÃO: ()

DATA:

CAUSA:

1) DADOS GESTACIONAIS: () PRONTUÁRIO () MÃE

HIPERTENSÃO ARTERIAL: SIM () NÃO () CRÔNICA () DHEG ()

HEMORRAGIA: SIM () NÃO ()

DIABETE: SIM () NÃO () GESTACIONAL: SIM () NÃO ()

GESTAÇÃO ÚNICA: SIM () NÃO () ORDEM:

2) DADOS OBSTÉTRICOS:

CORTICÓIDE: NÃO () SIM () DOSES: () 1 () 2 () 3 () > 4

SOPRIMENTO FETAL: SIM () CLÍNICO () INSTRUMENTAL () NÃO ()

ROTURA PROLONGADA DE MEMBRANAS: SIM () NÃO: () Tempo de bolsa
rota: () < 24hs () 24-72hs () > 72 hs () ign

APRESENTAÇÃO: CEFÁLICA () PÉLVICA () PODÁLICA ()

TIPO DE PARTO: VAGINAL () CESAREANA () FORCEPS ()

3) DADOS NEONATAIS:

APGAR 1 MIN: 5 MIN: 10 MIN:

ENTUBAÇÃO TRAQUEAL NA SALA DE PARTO: SIM () NÃO ()

MANOBRAS DE REANIMAÇÃO: NÃO () O2 MASC () MASC+AMBU () ENTUB+VENT ()
MCE () DROGAS () OUTROS ()

SURFACTANTE: SIM () DOSES: () NÃO ()

CORTICÓIDE: SIM () NÃO () TEMPO DE USO: INÍCIO:..... TÉRMINO:.....

ULTRA-SONOGRAFIA TRANS-FONTANELA: SIM () NÃO () DATAS:

HEMORRAGIA GRAU I () HEMORRAGIA GRAU II () HEMORRAGIA GRAU III ()
HEMORRAGIA GRAU IV () LEUCOMALÁCIA ()

RESPIRADOR: SIM () NÃO () TEMPO: _____

HOOD: SIM () NÃO () TEMPO: _____

CPAP NASAL: SIM () NÃO () TEMPO: _____

CATETER SIM () NÃO () TEMPO: _____

VENTILAÇÃO DE ALTA FREQUENCIA () SIM () NÃO

TEMPO DE USO TOTAL DE O2: _____ O2 MÁXIMO: _____

DATA/ IDADE NA SUSPENSÃO DO O2: _____

MEMBRANA HIALINA: SIM () NÃO ()

APNÉIA: SIM () NÃO ()

DISPLASIA BRONCO PULMONAR: SIM () NÃO () O2 COM 28 d ()

O2 COM 36 SEM () RX:

DIURÉTICO SIM () NÃO () HIDROCLORO+ ALDACT () LASIX ()

SEPSE: Confirmada () NÃO () SUSPEITA ()

PNEUMONIA: SIM () NÃO ()

PNEUMOTORAX: SIM () NÃO ()

ENTEROCOLITE (NEC): SIM () NÃO ()

PCA: SIM () NÃO () ROP: SIM () NÃO ()

TEMPO TOTAL EM DIETA ZERO:HS

NUTRIÇÃO PARENTERAL TOTAL: SIM () NÃO () TEMPO TOTAL:DIAS

RECUPERAÇÃO DO PESO DE NASCIMENTO : SIM () NÃO ()dias de vida

MENOR PESO NA INTERNAÇÃO:g; data: _____ (.....dias de vida)

1ª mamada no seio: _____ dias de vida

Necessidade de estimulação com fono: SIM () NÃO ()

Alimentação ao seio na alta: SIM () NÃO ()

IRMAOS: SIM () NÃO () QUANTOS? _____ IDADE _____

Apêndice 3- Termo de Consentimento

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: _____

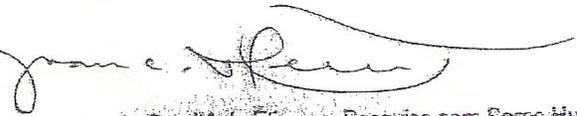
Nº do prontuário MÃE: _____

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.

APROVADO

Válido Até 24/10/2012
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ
Telefone: 2552-3491 / 2554-1700 r. 1730


Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ

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.

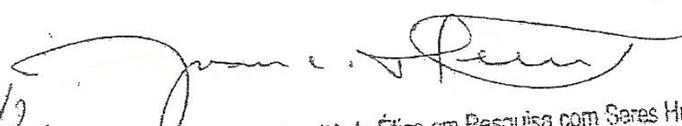
Segundo os médicos, este estudo abrirá novos caminhos para o diagnóstico das doenças do pulmão do recém-nascido, principalmente os prematuros. Esta pesquisa permitirá também conhecer melhor o crescimento e desenvolvimento dos bebês prematuros que nasceram nesta instituição e que estiveram internados 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 Alto 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

APROVADO

Válido Até 24/10/2012
 Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
 INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ
 Telefone: 2552-8491 / 2554-1700 r. 1730


 Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Hu
 INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ

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.

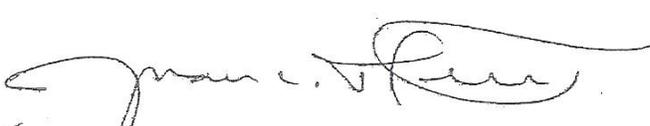
Nome do responsável: _____

Grau de parentesco: _____

APROVADO

Válido Até 24/03/2012
 Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
 INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ

Telefone: 2552-8491 / 2554-1700 e 1730


 Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
 INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ

Endereço: _____

Telefone de contato: _____

Assinatura: _____

Assinatura do pesquisador responsável: _____

Local e data: _____

APROVADO

Válido Até 24/03/2012

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ
Telefone: 2552-8491 / 2554-1700 r. 1730



Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ

