

Prematuridade e Neurodesenvolvimento

Uma revisão bibliográfica sobre o efeito da Prematuridade
no Neurodesenvolvimento de Recém-Nascidos Muito
Prematuros / Recém-Nascidos Muito Baixo Peso

Autor: Mário José Pereira Lourenço

Trabalho realizado sob a orientação de:

Professora Doutora Jeni Canha

Doutora Maria Dolores Faria Pereira

Estudante do Mestrado Integrado em Medicina da
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Endereço: Quintinha, lote 2, 3250-162 Alvaiázere

E-mail: mariolourenco88@gmail.com

Coimbra, fevereiro 2012

*Trabalho apresentado à Universidade de Coimbra,
a fim de cumprir os requisitos necessários para a obtenção do
grau de Mestre em Medicina, sob orientação científica da
Professora Doutora Jeni Canha
e co-orientação da
Doutora Maria Dolores Faria Pereira*

Agradecimentos

A realização deste trabalho não teria sido possível sem a colaboração, auxílio e apoio de algumas pessoas. Os meus mais sinceros agradecimentos...

...à Dra. Dolores Faria, por todo o apoio, paciência, interesse e disponibilidade que demonstrou desde o início deste trabalho. Por todas as correções, por todos os conhecimentos partilhados, por me manter sempre aberta a porta da Maternidade e por tornar este trabalho numa experiência tão enriquecedora.

...à Prof. Doutora Jeni Canha, pela disponibilidade, prontidão e celeridade na resolução nas mais distintas situações, demonstrando um profissionalismo, experiência e conhecimento que tentarei seguir no futuro.

...a todo o grupo de trabalho da Maternidade Bissaya Barreto e do Hospital Pediátrico Carmona da Mota, principalmente ao Dr. José António Pinheiro, meu professor de Pediatria e que me cativou para esta área.

...à minha família, aos meus amigos e à Diana, pelo apoio, companhia e crítica em todos os momentos.

Índice

Lista de Abreviaturas	5
Definições	7
Resumo	8
Abstract	10
I – Introdução	12
II – Paralisia Cerebral	16
III – Desordem da Coordenação do Desenvolvimento	23
IV – Problemas Visuais	26
V – Problemas Auditivos	31
VI – Neurodesenvolvimento e Cognição	34
1 – Crianças em Idade Pré-Escolar	34
2 – Crianças em Idade Escolar	41
3 – Adolescência	49
4 – Idade Adulta	53
5 – Síntese	54
VII – Problemas Comportamentais	57
VIII – Qualidade de Vida	62
IX – Melhorar o Prognóstico da Prematuridade	65
X – Prematuridade e Neurodesenvolvimento em Portugal	69
1 – O panorama da prematuridade em Portugal	69
2 – Estudo realizado na Maternidade Bissaya Barreto	71
XI – Conclusão	78
XII – Bibliografia	82

Lista de Abreviaturas

BAEP - Potenciais Evocados Auditivos do Tronco Encefálico

CBCL – *Child Behavioral Checklist*

DCD – Desordem da Coordenação do Desenvolvimento

DP – Desvio Padrão

DPC – Doença Pulmonar Crónica

ECO TF – Ecografia Transfontanelar

FIQ – *Full Intelligence Quoficient*

HPIV – Hemorragia Peri-Intraventricular

IDM – Índice Desenvolvimento Mental

IDP – Índice de Desenvolvimento Psicomotor

IC – Idade Corrigida

IG – Idade Gestacional

IGF-1 – *Insuline-like factor*

LPV – Leucomalácia Periventricular

MBB – Maternidade Bissaya Barreto

MPC – *Mental Processing Composite*

OEA – Otoemissões Acústicas

PC – Paralisia Cerebral

PN – Peso de Nascimento

PPVT-R – *Peabody Picture Vocabulary Test – Revised*

QD – Quociente de Desenvolvimento

QI – Quociente de Inteligência

QVRS – Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde

RCIU – Restrição de Crescimento Intrauterino

RM – Ressonância Magnética

RN – Recém-Nascido

RNEBP – Recém-Nascido Extremo Baixo Peso

RNEP – Recém-Nascido Extremamente Prematuro

RNMBM - Recém-Nascido Muito Baixo Peso

ROP – Retinopatia da Prematuridade

RPM – Rotura Prematura de Membranas

SBIS – *Stanfor-Binet Intelligence Scale*

UCIN – Unidade Cuidados Intensivos Neonatais

VEGF – Fator de Crescimento Vascular Endotelial

WAIS-R – *Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised*

WISC-III - *Weschler Intelligence Scale for Children – Third Edition*

WISC-IV - *Weschler Intelligence Scale for Children – Four Edition*

WPPSI – *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence – Revised*

Definições

Diferentes graus de prematuridade são definidos pela IG ou pelo PN.

Classificação baseada na IG:

Recém-Nascido Muito Prematuro (RNMP): IG inferior a 32 semanas

Recém-Nascido Extremamente Prematuro (RNEP): IG inferior a 26 semanas

Classificação baseada no PN:

Recém-Nascido Baixo Peso (RNBP): PN inferior a 2500g

Recém-Nascido Muito Baixo Peso (RNMBP): PN inferior a 1500g

Recém-Nascido Extremo Baixo Peso (RNEBP): PN inferior a 1000g

Resumo

Introdução: Novas técnicas médicas levaram a um aumento da sobrevivência dos recém-nascidos muito prematuros e dos recém-nascidos de muito baixo peso. O risco de problemas do neurodesenvolvimento é maior nos recém-nascidos muito prematuros, com maior incidência de Paralisia Cerebral, Desordem da Coordenação do Desenvolvimento, lesões auditivas, lesões visuais, problemas cognitivos e comportamentais.

Objetivo: O objetivo deste trabalho constituiu na recolha e sistematização de bibliografia actual de forma a perceber o efeito da prematuridade e de fatores de risco associados na incidência de problemas do neurodesenvolvimento ao longo da vida dos recém-nascidos muito prematuros e dos seus efeitos na Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde. Foram também comparados dados de Portugal com os da bibliografia internacional.

Métodos: Foi executada uma pesquisa em bases de dados bibliográficas, nomeadamente Pubmed e Medline, seleccionando-se os artigos de importância mais notória, assim como algumas obras de relevância reconhecida.

Desenvolvimento: Os recém-nascidos muito prematuros têm maior incidência de problemas do neurodesenvolvimento, nomeadamente de Paralisia Cerebral, Desordem da Coordenação do Neurodesenvolvimento, lesões auditivas, lesões visuais, problemas cognitivos e comportamentais.

Défice cognitivo, definido como um QI <70, é a sequela mais comum, sendo que os resultados cognitivos são piores em todos os estratos etários (idade pré-escolar, escolar, adolescência e idade adulta) quando comparados com os obtidos em recém-nascidos de

termo. O desempenho cognitivo é influenciado por fatores biológicos que impedem o normal desenvolvimento cerebral e por fatores socioeconómicos.

Apesar das sequelas da prematuridade ao nível do neurodesenvolvimento, não são encontradas diferenças significativas na idade adulta relativamente à Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde.

O efeito de programas como o NIDCAP no neurodesenvolvimento ainda não foi totalmente esclarecido. Técnicas terapêuticas que combinam o ensino especializado precoce e a promoção da relação pais-crianças têm deixado boas indicações.

Apesar da escassez de estudos publicados portugueses sobre o efeito da prematuridade no neurodesenvolvimento, os dados analisados mostram conformidade com os dados internacionais mais recentes.

Conclusão: A prematuridade está associada a maior incidência de problemas do neurodesenvolvimento, em que a incidência varia inversamente com o aumento da Idade Gestacional. O diagnóstico precoce de problemas do neurodesenvolvimento é essencial para o correto tratamento e acompanhamento das crianças nascidas prematuras, minimizando sequelas futuras.

São necessários mais estudos de *follow-up* a longo prazo, de forma a perceber a eficácia dos procedimentos não só nas maternidades, mas também dos programas atuais de seguimento destas crianças.

Palavras-Chave: Recém-Nascidos Muito Prematuros; Paralisia Cerebral, Desordem da Coordenação do Desenvolvimento, Retinopatia da Prematuridade; Défice Cognitivo; Problemas Comportamentais.

Abstract

Introduction: New medical techniques led to increased survival of very premature infants and very low birth weight infants. The risk of neurodevelopmental problems is higher in very premature infants, with higher incidence of Cerebral Palsy, hearing impairment, visual impairment, cognitive impairment and behavioral disorder.

Objective: The aim of this review went through the collection and systematization of current bibliography in order to understand the effect of prematurity and associated risk factors, the incidence of neurodevelopmental problems throughout the life of very preterm infants and their effects on Health-Related Quality of Life. Portuguese data were also compared with international literature.

Methods: A search was conducted in bibliographic databases, namely Pubmed and Medline, where the articles of noteworthy relevance were selected. Some acknowledged books were also consulted.

Development: Very preterm infants have a higher incidence of neurodevelopmental problems, including Cerebral Palsy, Neurodevelopmental Disorder of Coordination, hearing impairment, visual impairment, cognitive impairment and behavioral disorder. Cognitive impairment, defined as an IQ <70 is the most common premature consequence, and the cognitive results obtained at all ages (preschool, school, adolescence and adulthood) are lower when compared with the results obtained in full-term infants. The cognitive performance is influenced by biological factors that don't allow normal brain development and by socio-economic factors. Although the higher rate of neurodevelopmental impairments, there are not significant differences in the Health-Related Quality of Life measured in adulthood. Programs focused on development, like NIDCAP, showed a limited value in improving the

prognosis of very premature babies. Therapeutic techniques that combine specialized education and the promotion of early parent-child relationship have made good appointments.

Despite the paucity of portuguese published studies on the effect of prematurity in neurodevelopment, the data analyzed showed compliance with the latest international data.

Conclusion: Preterm birth is associated with a higher incidence of neurodevelopmental problems. The incidence varies inversely with the increase of gestational age. The early diagnosis of neurodevelopmental problems is essential for the proper treatment and for monitoring premature infants, minimizing future impairments. Further studies of long term follow-up are needed in order to realize the effectiveness of procedures, not only in maternities, but also the current monitoring programs for these children.

Keywords: Very Premature Newborn, Cerebral Palsy, Developmental Coordination Disorder, Retinopathy of Prematurity, Cognitive Deficit, Behavioral Problems.

I – Introdução

A melhoria dos cuidados na área da Perinatologia verificados nas últimas décadas, tais como a terapia antenatal com corticosteroides, técnicas de ventilação, terapia com surfatante e nutrição parenteral, resultaram num aumento da sobrevivência dos prematuros, especialmente dos recém-nascidos de muito baixo peso (RNMBP) e nos recém-nascidos de extremo baixo peso (RNEBP) [1].

Nos anos setenta do século XX, a sobrevivência do RNEBP rondava os 30%, tendo atingido valores superiores a 70% na década de noventa [2]. Nos Estados Unidos, a sobrevivência para prematuros com peso entre 501g e 1500g no período compreendido entre 1997 e 2002, foi de 85% [3].

Novas técnicas aplicadas na área da saúde reprodutiva resultaram num aumento de partos de recém-nascidos (RN) prematuros, que constituem a maior causa de mortalidade e morbidade infantil nos países desenvolvidos. Apesar de toda a inovação, os RNMBP continuam em risco aumentado de sofrerem um largo espectro de sequelas [1]. Nos Estados Unidos da América (EUA), os sobreviventes representam aproximadamente 45% das crianças com Paralisia Cerebral (PC), 35% com défices visuais e 25% com défices auditivos [4].

O período entre as 20 e as 32 semanas de gestação é caracterizado por um rápido crescimento cerebral que pode ser afetado por infeção, desnutrição ou outra patologia que poderá provocar alterações no neurodesenvolvimento [5]. Os problemas do neurodesenvolvimento incluem um largo espectro de alterações clínicas, representadas por PC, Desordem da Coordenação do Movimento (DCM), défice neurosensorial (incluindo lesões visuais e auditivas), défice cognitivo e problemas do comportamento (défice de atenção e hiperatividade, sintomas emocionais) [6]. Numa avaliação feita aos

30 meses em crianças que nasceram com idade gestacional (IG) inferior ou igual a 25 semanas, foi diagnosticada lesão motora severa em 10% dos casos, 2% eram cegos ou tinham apenas percepção luminosa, 3% tinham surdez ou usavam prótese auditiva e 19% tinham atraso cognitivo/psicomotor severo [7].

Apesar do aumento na sobrevivência de RNMBP e de RNEBP, alguns estudos não mostraram alteração na prevalência de défices do neurodesenvolvimento, enquanto outros estudos sugerem um aumento desse tipo de problemas [1]. Um estudo realizado nos EUA, comparou o neurodesenvolvimento de RNEBP nascidos em três períodos: 1982-1989; 1990-1999; 2000-2002. Entre o primeiro e o segundo período, houve um aumento de sequelas neurológicas de 28% para 35%, tendo diminuído significativamente no período de 2000-2002 para 23%. Como resultado, no período mais recente, houve um menor número de sequelas comparativamente com os períodos anteriores [8]. Contudo, em dados publicados em 2010 não se encontra diferença entre os recém-nascidos extremamente prematuros (RNEP) nascidos em 1999-2001 e os nascidos em 2002-2004 [9].

Dada a relevância das alterações do neurodesenvolvimento nos prematuros é importante a sua avaliação não só nos primeiros anos de vida, mas também na idade escolar, na adolescência e na idade adulta.

Na idade escolar, mais de 50% das crianças nascidas antes das 28 semanas necessitam de educação especial. O Quociente de Inteligência (QI) dos RNEBP é em média 10 pontos inferior ao dos recém-nascidos de termo [5]. Dados na literatura apontam que crianças nascidas muito prematuras têm um QI significativamente inferior relativamente às crianças nascidas de termo, mesmo para os recém-nascidos muito prematuros (RNMP) sem patologia neurológica e sensorial severa [10]. Alguns autores indicam a prematuridade em si só e os fatores perinatais como as causas mais fortemente

associadas ao déficit cognitivo [11], enquanto outros apontam fatores socioeconómicos pós-natais (nível ocupacional e educacional dos pais) como fatores determinantes [12].

O comportamento social pode ser afetado nos prematuros. Foi demonstrada uma incidência elevada de problemas comportamentais na idade escolar de crianças nascidas com extremo baixo peso. Estes problemas afetam negativamente as competências escolares e o desenvolvimento de relações sociais, com implicações a longo prazo [13].

O conhecimento das consequências de nascer prematuro é essencial para oferecer informação adequada aos pais, melhorar técnicas médicas na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN) e definir estratégias de seguimento posterior destas crianças.

Este trabalho faz uma revisão bibliográfica da relação entre o nascimento muito prematuro ou com muito baixo peso e as alterações do neurodesenvolvimento, estruturando-se nos seguintes temas: **PC, problemas visuais, problemas auditivos, DCD, déficit cognitivo, problemas do comportamento, qualidade de vida e formas de melhorar o prognóstico da prematuridade**. É dado destaque aos problemas cognitivos avaliando-os na idade pré-escolar, escolar, adolescência e idade adulta.

Poucos trabalhos sobre prematuridade têm sido publicados em Portugal. O último grande estudo multicêntrico refere-se a dados de 1996-2000 sem contudo serem conhecidos resultados do neurodesenvolvimento a longo prazo. Assim, é apresentado um estudo realizado na Maternidade Bissaya Barreto (MBB) que avaliou o neurodesenvolvimento após os 24 meses de idade de RNMP/RNMBP nascidos entre 2006 e 2009 [14].

O efeito dos cuidados intensivos prolongados nos RN no limite da viabilidade e a frequência relativamente alta de sequelas nos sobreviventes têm levantado problemas éticos. Um legado de danos e prejuízos deve ser ponderado de alguma forma com os

benefícios da sobrevivência [15]. Avaliar o desenvolvimento cognitivo, neurológico e motor dos recém-nascidos muito prematuros (RNMP) e dos recém-nascidos extremamente prematuros (RNEP) a curto e longo prazo e sua qualidade de vida, adiciona dados concretos para a resolução deste dilema ético.

II - Paralisia Cerebral

A PC é uma perturbação do controlo da postura e movimento que resulta de uma anomalia ou lesão não progressiva que atinge o cérebro em desenvolvimento. É um termo aplicado a um grupo de desordens motoras de origem central. Não é um diagnóstico que define por si só o conhecimento da patologia, etiologia ou prognóstico. É assim um termo que engloba um conjunto de desordens centrais que resultam num défice motor permanente (mas não inalterável) e que resulta de uma interferência/anomalia não progressiva do desenvolvimento do cérebro imaturo. Devem ser excluídos do diagnóstico de PC casos em que as alterações resultam de lesões adquiridas por evento adverso nos primeiros 28 dias de vida, perda de competências adquiridas, alterações motoras transitórias, lesões medulares como o mielomeningocele e alterações resultantes de deficiência mental [16, 17]. O momento ideal do diagnóstico de PC é realizado aos 5 anos de idade, sendo o fluxograma de inclusão/exclusão no diagnóstico de PC utilizado em Portugal em concordância com a Sociedade Europeia de Paralisia Cerebral, apresentado na **Figura 2** [18].

De acordo com a natureza da perturbação do movimento predominante, a Sociedade Europeia de PC classifica a PC segundo os critérios apresentados na **Tabela 1**, apresentando um fluxograma com a classificação dos diferentes subtipos de PC (**Figura 1**) [17].

A prevalência de PC depende da precisão do diagnóstico, da idade das crianças estudadas, da inclusão ou não de crianças diagnosticadas após o período neonatal, de malformações cerebrais congénitas e do denominador escolhido em cada estudo [19].

Tipo	Espástica	Atáxica	Discinética
	2 de:	Ambos:	Ambos:
Crítérios/ Características	<ul style="list-style-type: none"> Padrão anormal da postura ou movimento Tónus aumentado (não necessariamente constante) Reflexos patológicos 	<ul style="list-style-type: none"> Padrão anormal da postura e movimento Perda de coordenação muscular ordenada (força, ritmo e precisão anormais) 	<ul style="list-style-type: none"> Padrão anormal da postura e movimentos Movimentos involuntários, descontrolados, recorrentes, ocasionalmente estereotipados
Subtipos	Bilateral (membros 2 lados do corpo) Unilateral (membros de 1 só lado do corpo)		Distónica: <ul style="list-style-type: none"> Hipocinesia Hipertonia Coreo-atetósica: <ul style="list-style-type: none"> Hiperquinasia Hipotonia

Tabela 1 - Classificação da Paralisia Cerebral segundo a Sociedade Europeia de Paralisia Cerebral. Adaptado de Sociedade Europeia de Paralisia Cerebral (2000).

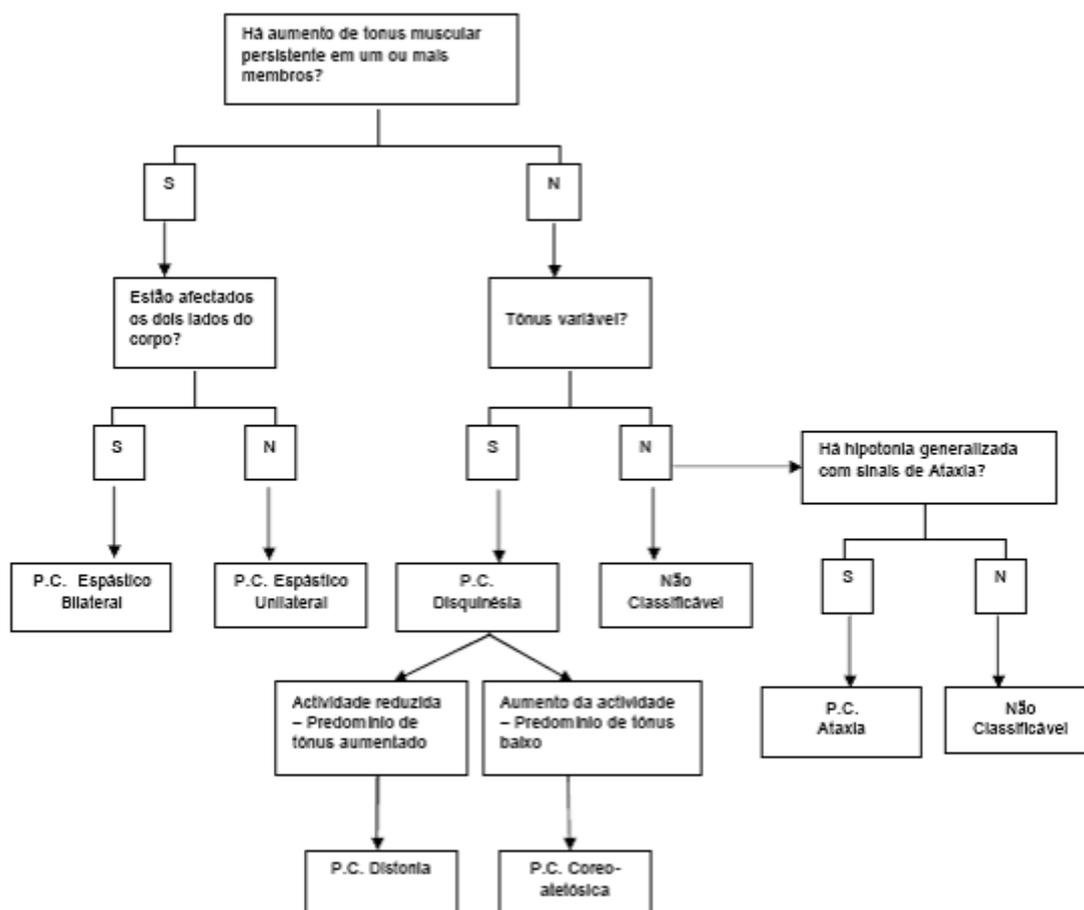


Figura 1 – Classificação dos subtipos de Paralisia Cerebral. S – Sim; N – Não. Retirado de Sociedade Europeia de Paralisia Cerebral (2000).

Uma revisão conduzida por Himpens et al. estudou a relação entre a idade gestacional (IG) e o tipo, distribuição e severidade da PC. Concluiu que a prevalência de PC decresce significativamente com o aumento da IG. A prevalência é de 14,6% para os prematuros nascidos entre as 22 e as 27 semanas, 6,2% para os RN entre as 28 e as 31 semanas, 0,7% para os RN entre as 32 e as 36 semanas e 0,1% para os RN de termo. O estudo refere que a prevalência de PC só começa a reduzir para IG superiores a 27 semanas. A mesma análise concluiu também que a PC espástica é a forma mais frequentemente encontrada nos RN prematuros. A PC não espástica (discinética, atáxica) é mais prevalente nos RN de termo do que nos prematuros, representando 18% e 5% das formas de PC nestes grupos, respetivamente [20]. Outro trabalho de revisão acrescenta que a diplegia espástica (45% a 54%) e a quadriplegia (24% a 28%) são as formas mais comuns de PC [21]. Um estudo realizado na Suécia entre 1995-1998 refere uma prevalência de PC de 1.92 por cada 1000 RN vivos, sendo 79% de PC espástica, 15% de PC discinética e 6% de PC atáxica [22].

Um estudo desenvolvido por Dolk et al. na Irlanda do Norte concluiu que a prevalência de PC em crianças que nasceram com muito/extremo baixo peso aumentou de 6% entre 1981-1986 para 11% no período entre 1987-1990, tendo sofrido uma redução no período entre 1991-1997 para 4% [23]. Resultados semelhantes são apresentados num trabalho de Wilson-Costello et al., desenvolvido num único centro em Ohio nos EUA. Entre 1982-1989, a prevalência de PC aos 20 meses de idade corrigida em RNEBP foi de 8% (num universo de 496 crianças estudadas), tendo aumentado para 13% entre 1990-1999 (universo de 749 crianças) e reduzido para 5% entre 2000-2002 (universo de 233 crianças) [8].

O aumento da prevalência no final da década de 80 e início de 90 pode ser explicado pela melhoria nos cuidados de saúde, com terapêuticas neonatais mais agressivas,

levando a um aumento da sobrevivência dos RN prematuros [22]. No início da década de 90 os corticosteroides pós-natais eram amplamente utilizados, sendo apontados como causa de déficit do neurodesenvolvimento e de aumento na incidência de PC [24]. As melhorias recentes parecem ser devidas à redução abrupta do uso de corticosteroides pós-natais e à adoção de políticas do combate à infecção nos procedimentos das UCIN que reduziram as infecções nosocomiais [1].

Um estudo de Platt et al. desenvolvido em RNMBP e em RNEBP na Europa Ocidental, descreve uma diminuição da prevalência de PC de 9% em 1980 para 6% em 1996. Explica esta redução com a diminuição na frequência de PC bilateral espástica nas crianças de peso entre 1000g e 1499g, sem no entanto ter existido redução na severidade desta forma de PC. Conclui ainda que não parece existir relação entre a IG e a severidade da PC [25].

A PC é mais comum nos RNEP do sexo masculino. Marlow et al. registaram uma prevalência de 26% no sexo masculino e de 14% no sexo feminino. A avaliação foi feita aos 6 anos de idade em crianças com menos de 25 semanas de IG no momento do parto [26].

Não existe uma classificação universalmente aceite de PC. Termos subjetivos como PC ligeira, moderada ou severa, são muito usados na literatura dos últimos 20 anos, sem uma definição concreta, o que provoca disparidades nos resultados consoante os critérios adotados [17].

A impossibilidade da criança se sentar sozinha ou a impossibilidade de locomoção são classificados em diferentes graus de severidade dependendo do estudo [20]. Há assim a necessidade da criação de um sistema objetivo de classificação de PC, universalmente aceite, que permita estudar o efeito da IG na prevalência e no tipo e gravidade de PC de forma padronizada nos diferentes estudos.

Os métodos imagiológicos são importantes na detecção de lesões cerebrais que se pensam ser o substrato da PC. Um estudo de revisão refere que a probabilidade de uma criança vir a sofrer de PC com uma ecografia transfontanelar (ECO TF) normal é de 5% [27]. Quando é detetada uma hemorragia periventricular de grau 3 ou com enfarte venoso hemorrágico associado [28] a probabilidade é de 26 % e 53%, respetivamente [27]. A probabilidade da criança vir a sofrer de PC quando se descreve uma dilatação ventricular é de 22% e quando se deteta uma hidrocefalia é de 27%. O maior fator de risco detetado para PC é a leucomalácia periventricular quística, com uma probabilidade de 74% (16). No entanto, há grande heterogeneidade entre os diferentes estudos [27].

A ECO TF é o exame de eleição na detecção de hemorragia peri-intraventricular (HPIV) e de leucomalácia periventricular (LPV), tendo, no entanto, fraca sensibilidade para lesões cerebrais difusas, que podem ser detetadas pela ressonância magnética (RM). Estudos revelam que a maioria dos RNMBP têm lesões na substância branca cerebral, incluindo alterações de sinal, perda de volume, lesões quísticas, dilatação ventricular, atraso na mielinização e corpo caloso mais fino. Woodward et al. estudaram 167 prematuros com IG inferior a 30 semanas, de forma a determinar o valor preditivo das lesões detetadas por RM no prognóstico aos 2 anos de idade. Quando detetadas lesões moderadas/severas, o valor preditivo de problemas neuromotores foi de 31%, independentemente dos resultados da ECO TF e de outros fatores perinatais [29]. Em outro trabalho, o valor preditivo de défice motor, quando detetada uma ventriculomegália associada a lesões de substância branca na RM foi de 55% [30].

Outro estudo revela que lesão no braço posterior da cápsula interna associada à presença de LPV é preditiva de lesão motora numa probabilidade de 90%. Se a lesão concomitante for uma HPIV, a probabilidade é de 78% [31]. No entanto, o número de

pacientes neste tipo de estudos é muito reduzido com consequentes intervalos de confiança muito amplos.

Prever o prognóstico de uma criança é crucial não só para prestar informação aos pais, mas também no desenvolvimento de estratégias que minimizem as sequelas neurológicas. Enquanto um exame imagiológico normal é preditivo de um risco reduzido de défice motor, o valor prognóstico de lesões detetadas é limitado, principalmente para os prematuros com lesões moderadas [27].

III - Desordem da Coordenação do Movimento

Desordem da Coordenação do Movimento (DCD) é um conceito recente. Nas últimas décadas utilizaram-se termos como disfunção sensório-motora do desenvolvimento, dispraxia, desajeitado (*clumsy*), disfunção cerebral mínima, entre outros. Atualmente, a OMS descreve-a como sendo um sério compromisso no desenvolvimento da coordenação motora, que não é explicável unicamente por atraso intelectual ou qualquer outra desordem neurológica congénita ou adquirida específica (a não ser aquela que possa estar implícita na anormalidade da coordenação). É frequente que a incapacidade motora esteja associada a algum grau de compromisso nas tarefas cognitivas e visoespaciais [32].

O diagnóstico baseia-se em diferentes testes que tentam identificar as dificuldades funcionais que afetam as crianças com DCD. Estas dificuldades podem ser categorizadas em três áreas [33]:

- Controlo postural (hipotonia, controlo motor distal afetado, balanço estático e dinâmico anómalo).
- Dificuldades motoras de aprendizagem (aprendizagem de novas técnicas/habilidades, planeamento do movimento, adaptação à mudança, automatismos).
- Coordenação sensório-motora reduzida (coordenação dos membros, seqüências de movimentos, perceção do ambiente social envolvente e do momento certo de interação, antecipação de situações, planeamento estratégico)

A prevalência da DCD na população geral estima-se entre 5% a 6%, enquanto a prevalência nos RNMBP e nos prematuros de muito/extremo baixo peso varia entre 9,5% e 51% [6].

O mecanismo fisiopatológico inerente é ainda desconhecido. Pensa-se que lesões da substância branca cerebral, comuns nos RNMBP, estejam associadas a esta patologia [34]. Admite-se que crianças com DCD utilizam circuitos neuronais diferentes das outras crianças na resolução das tarefas motoras. Parece evidente que aquelas com DCD utilizam mais áreas cerebrais, nomeadamente áreas envolvidas em interpretação sensorial, processamento viso-espacial, originando um esforço maior na resolução de tarefas. Para além de uma maior fadiga física inerente às dificuldades do movimento, há também uma fadiga cognitiva associada ao planeamento, execução e aprendizagem dos movimentos. Apesar dos estudos não serem conclusivos, os dados indicam que regiões cerebrais como o lóbulo parietal inferior esquerdo (interpretação sensorial), o gyrus supramarginal (processamento viso-espacial) e o hipocampo (memória espacial) são áreas primordiais nos pacientes com DCD [35]. Também o cerebelo, os gânglios da base e o corpo caloso parecem desempenhar um papel importante nesta patologia. [36].

Há evidência que a DCD leva a problemas de adaptação social, as crianças têm dificuldade em perceber o ambiente que as rodeia, compreender as expressões faciais dos outros, assim como em estabelecer relações empáticas, o que associado a alterações proprioceativas e motoras condicionam as interações sociais fundamentais para o seu desenvolvimento [37]. Assim, a deteção precoce da DCD é fundamental. Um trabalho desenvolvido por Goyen et al. estudou a DCD em crianças “aparentemente normais” (frequência de ensino regular, $QI > 84$, sem défice neurológico, sem défice visuais e auditivos significativos) nascidas com menos de 29 semanas ou com um peso de nascimento (PN) inferior a 1000g. Aos 8 anos de idade, a prevalência de DCD foi de 42% versus os 8% nas crianças nascidas a termo. Neste trabalho, não se encontrou relação entre défice visual e DCD. Foram avaliados fatores perinatais (IG, PN, sexo, rotura prematura de membranas (RPM) hipertensão induzida pela gravidez, hemorragia

pré-parto, tipo de parto, Índice de Apgar ao 5º minuto, enterocolite necrosante, sépsis, HPIV, lesões cerebrais detetadas por ECO TF, retinopatia da prematuridade (ROP), doença pulmonar crónica (DPC) e tempo de ventilação) e fatores socioeconómicos (nível académico dos pais). De todos estes fatores, após análise multivariada, apenas a ROP e a RPM prolongada foram independentemente associados com DCD, apesar de crianças com lesões graves decorrentes de lesões cerebrais e de DPC não terem sido avaliadas. Este trabalho concluiu ainda que os resultados obtidos na avaliação de DCD aos 3 e 5 anos são preditivos dos resultados obtidos aos 8 anos, o que permite uma intervenção mais precoce de forma a melhorar a capacidade motora da criança e a evitar que esta seja agravada por problemas de adaptação social [38].

As capacidades sócio-motoras podem ser melhoradas com o recurso a atividades desportivas, exercícios ao ar livre, tarefas com puzzles e blocos, desenho, tocar instrumentos musicais, entre outros. Mesmo em crianças com $QI < 70$, a capacidade motora e executiva pode ser melhorada por estratégias de ensino específicas e estruturadas. Ao providenciar intervenções especializadas a estas crianças e suas famílias, os pacientes com DCD poderão atingir níveis académicos e interações sociais normais [39].

IV - Problemas Visuais

As lesões visuais são classificadas em periféricas (erros de refração, catarata congênita, coloboma retiniano, atrofia ou sub-atrofia ótica, fibroplasia retrolenticular e ROP) e em centrais (lesão visual cortical, redução da acuidade visual com resposta pupilar normal, distúrbios da motilidade, estrabismo, nistagmus e diminuição da *fixation shift*). A ROP é a lesão mais frequente nos RNMBP [6] e a maior causa de cegueira em crianças nos países desenvolvidos [40].

A ROP é uma doença vascular proliferativa que ocorre na retina do prematuro. A sua etiologia é complexa e multifatorial, podendo a sua progressão ser processada em duas fases. A primeira começa com o atraso no crescimento dos vasos retinianos após o nascimento e regressão parcial de alguns vasos pré-existentes. A insuficiente vascularização da retina em desenvolvimento leva a hipóxia, o que precipita a libertação de fatores de estimulação de crescimento de vasos sanguíneos anómalos, que caracteriza a segunda fase da doença [40].

O oxigénio tem um papel central na fisiopatologia da ROP uma vez que é um regulador do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF). A hiperóxia leva a uma diminuição do VEGF, com consequente atraso na vascularização da retina característica da primeira fase. No entanto, a hipóxia resultante leva a um aumento do VEGF, que produz um crescimento vascular anormal, típico da segunda fase da doença. Outros fatores não regulados pelo oxigénio, como o *insuline-like factor* (IGF-1), são cruciais. Níveis baixos de IGF-1 impedem o crescimento vascular normal (primeira fase), enquanto níveis altos levam às alterações típicas da segunda fase. Prematuros que desenvolveram ROP têm níveis séricos mais baixos de IGF-1 comparativamente com prematuros da mesma idade sem doença [41].

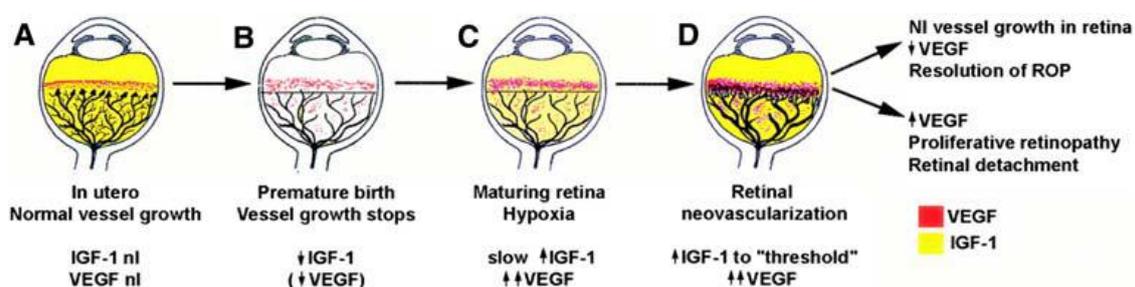


Figura 3 - Representação esquemática do desenvolvimento vascular pelo IGF-1 (*Insulin Growth Factor - 1*) e pelo VEGF (Fator de Crescimento Vascular Endotelial) na Retinopatia da Prematuridade. Retirado de Cen Jh, Smith LE (2007).

Assim, a administração de oxigênio na população dos RNMBP deve ser monitorizada de forma criteriosa (já que foi provado que maiores concentrações e duração no tratamento se correlacionam diretamente com maior risco de ROP neste grupo [5].

O Sistema Internacional de Classificação da ROP foi publicado em 1984 e posteriormente alargado em 1987. Em 2005, um comité internacional para a classificação de ROP, modificou e acrescentou alguns aspetos. Em relação à localização da lesão, o olho é dividido em três zonas, que podem ser esquematicamente visualizadas na **Figura 4**. Relativamente ao estadiamento, existem cinco estádios usados para descrever a resposta vascular anormal na junção da retina vascularizada e avascular, que estão sintetizados na **Tabela 2**. Outros achados oftalmológicos contribuem para a severidade da ROP, tais como o aumento da dilatação venosa, tortuosidades arteriais dos vasos retinianos posteriores, ingurgitamento vascular da íris e rigidez pupilar, sendo denominados de *plus disease*. [42].

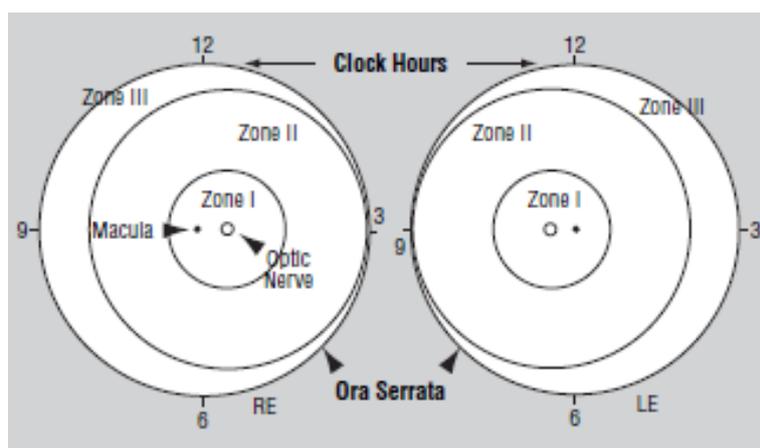


Figura 4 – Esquema da retina do olho esquerdo (LE) e do olho direito (RE) mostrando os limites das zonas e horas do relógio usados para descrever a localização e extensão da Retinopatia da Prematuridade. Retirado de *The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited* (2005).

Estadio	Características
I	Linha branca e plana que separa a retina vascular da avascular
II	Crista elevada. Podem ser visíveis pequenos tufos de tecido neovascular (<i>popcorn</i>)
III	Proliferação fibrovascular a partir da crista em direção ao vítreo. Divide-se em ligeira, moderada severa.
IV	A proliferação pode provocar um descolamento de retina subtotal, com ou sem acometimento da fóvea
V	Descolamento total de retina (funil aberto ou fechado)

Tabela 2 – Estadiamento da Retinopatia da Prematuridade. Adaptado de *The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited* (2005).

A IG é o fator de risco mais importante para ROP [6]. Num estudo holandês realizado em 266 RNMP, foi diagnosticada ROP em 35% dos RN com IG <27 semanas (33% tinham ROP no estágio I/II e 2% no estágio ≥III) e em 5% nos RN com IG entre 27-32 semanas (nenhum caso de ROP no estágio ≥III) [43]. Um Estudo sueco avaliou a incidência de ROP em 506 RN de IG <27 semanas. Dos RN avaliados, 37.9% tinham ROP ligeira (estádio I/II) e 34.8% tinham ROP severa (estádio >II), sendo que a IG e o

PN se correlacionaram de forma inversa com a incidência de ROP ($p < 0.001$). Os autores concluíram também que o risco de ROP decresce 50% por cada semana a mais de gestação [44].

Apesar da melhoria nos cuidados de saúde, a incidência de ROP não se alterou significativamente na última década. Um estudo realizado nos EUA entre 2000-2002 monitorizou 5541 RN com PN < 1251 g e comparou a incidência de ROP com dados relativos a 1985-1987. Apesar da diferença temporal e das diferenças técnicas de avaliação e de seguimento dos RN, os autores pensam que não houve interferência significativa na avaliação global, devido ao grande tamanho das amostras nos dois estudos e aos critérios de classificação de ROP terem seguido diretrizes internacionais, o que permite a comparação entre as diferentes épocas avaliadas. A incidência de ROP foi semelhante nos dois estudos, sendo de 68.8% no período mais recente, comparativamente a 65% no período anterior. ROP severa foi diagnosticada em 36.9% dos RN entre 2000-2002 e em 27.1% entre 1985-1987 [45].

Nos RN prematuros existe ainda maior incidência de outros problemas oftalmológicos como erros refratários (miopia, hipermetropia, anisometropia e astigmatismo), estrabismo e em casos mais extremos, cegueira [6].

Em 161 RNMBP nascidos entre 2000-2002, avaliados aos 20 meses de idade corrigida, 1% apresentavam cegueira total [8]. Outro estudo mostrou que 2% dos RNEBP eram cegos quando avaliados aos 5 anos [46], enquanto noutro trabalho, 4% dos RNEP eram cegos ou só tinham perceção luminosa aos 6 anos de idade [26]. Neste mesmo trabalho, 24% das crianças tinham estrabismo e 24% usavam prótese ocular [26].

Numa avaliação realizada aos 30 meses em 283 crianças para o *EPICure Study Group*, 17% tinham visão normal corrigida, 28% tinham visão útil (mas não totalmente corrigida) e 7% eram cegos ou percecionavam apenas a luz [7]. Outro trabalho, definiu

deficiência visual moderada como uma diminuição na acuidade visual inferior a 3/10 num olho e severa se os dois olhos afetados. Deficiência visual moderada/severa foi diagnosticada aos 5 anos de idade em 9%, 10% e 5% das crianças que nasceram com IG de 24-25, 26 e 27 semanas, respetivamente. Apenas 2% das crianças nascidas com IG de 32 semanas foram diagnosticadas com deficiência visual moderada/severa, sendo esta percentagem inferior a 1% para crianças nascidas com IG de 39-40 semanas [47].

Um estudo comparou a função visual aos 10-12 anos entre RN com PN <1701g e RN de termo. O grupo de RN com PN <1701g mostrou menor acuidade visual a curta e longa distância e menor sensibilidade ao contraste ($p < 0.001$ para todas as avaliações uniloculares e binoculares). O estudo concluiu que crianças com baixo PN têm maior probabilidade de problemas visuais, mesmo sem ROP. A ROP mostrou influência na acuidade visual apenas para estadios \geq III e após análise multivariada, nenhum fator perinatal foi estatisticamente associado com défice visual aos 10-12 anos, o que dificulta a criação de programas de *follow-up* visual em RNMBP [48].

A hipóxia a que os prematuros são frequentemente sujeitos está associada com defeitos em diferentes tipos de movimentos oculares, como os movimentos de sacada e os movimentos de convergência/divergência. A Lesão Visual Cortical resulta de alterações nas vias centrais visuais e outras áreas cerebrais envolvidas na perceção dos estímulos visuais. Outras comorbilidades como a HPIV de grau III e a leucomalácia quística subcortical estão associadas a lesões visuais severas. Paradoxalmente, prematuros sem lesões visuais diagnosticadas mostram maior capacidade motora ocular que os RN de termo, o que pode ser explicado pela experiência extra-uterina mais estimulante [6].

V - Problemas Auditivos

A limitação da audição na infância é uma condição debilitante que pode afetar 1 a 6 RN em cada 1000 nascimentos. Tal incidência merece especial atenção pois é sabido que os primeiros 36 meses de vida representam um período crítico no desenvolvimento cognitivo [49].

A prevalência de lesões auditivas varia inversamente com a IG. Um trabalho realizado em crianças entre os 3 anos e os 10 de idade em Atlanta, EUA, relatou taxas de lesões auditivas de 0,63% nas crianças que nasceram entre as 24-28 semanas de IG, 0,19% entre 29-32 semanas e 0,1% entre 33-36 semanas [50]. Outro trabalho realizado em crianças aos 5 anos de idade, detetou deficiências auditivas de 2% e 1% nos que tinham nascido com 24-25 semanas e 26 semanas, comparativamente a <1% nos que nascerem com 32 semanas e a 0% nos que nasceram com 39-40 semanas [47].

Wood et al., estudaram o neurodesenvolvimento aos 30 meses de 283 crianças nascidas com IG entre as 22-25 semanas, tendo diagnosticado lesão auditiva sem necessidade de prótese em 12% das crianças. Lesão auditiva corrigida por prótese foi encontrada em 1% dos casos, enquanto lesão auditiva sem possibilidade de correção foi detetada em 2% das crianças [7].

Os fatores que aumentam o risco de lesão da função auditiva são heterogêneos: hipóxia, hiperbilirrubinemia severa, ruído nas incubadoras, infecção por citomegalovírus e terapêutica com fármacos ototóxicos (*e.g.* aminoglicosídeos e diuréticos da ansa) [51].

Uma das consequências mais importantes da lesão auditiva severa é o atraso na linguagem, afetando a aquisição de conhecimentos e aptidões sociais. Além disso, as perdas auditivas podem afetar a cognição e a interação psicossocial e a relação criança-família. A identificação precoce da diminuição da acuidade auditiva nos primeiros 6

meses de vida é essencial, pois possibilita a recuperação de muitas das lesões melhorando assim o prognóstico dos pré-termo. Contudo, só 50% das crianças afetadas são identificadas convenientemente [49]. Daí a necessidade da existência de protocolos para seguimento futuro destas crianças de risco.

O protocolo de avaliação auditiva neonatal é baseado no rastreamento universal de todos os RN por Otoemissões Acústicas (OEA) e quando a história clínica ou a clínica o justificar (história familiar de deficiência auditiva, infecções congênitas, anomalias crânio-faciais, peso corporal inferior a 1500g, meningite bacteriana, asfixia ao nascimento, necessidade prolongada de ventilação), com Potenciais Evocados Auditivos do Tronco Cerebral (BAEP - *Brainstem Auditory Evoked Potentials*) [49]. As principais características de cada teste estão sintetizadas na **Tabela 3**.

A prevalência de danos auditivos em RNMBP é significativamente maior que nos RN de termo porque têm maiores taxas de acumulação transitória de fluido no ouvido médio e de problemas na condução do som. O efeito do PN como fator independente de lesão auditiva não é claro, contudo existe um risco aumentado de RNMBP serem sujeitos a fatores de risco (hipóxia, fármacos ototóxicos, entre outros) que levam ao aparecimento/agravamento de lesões auditivas sensoriais. Os efeitos a longo prazo de lesão auditiva englobam problemas de comunicação, cognição, comportamento, desenvolvimento social e resultados acadêmicos, pelo que o diagnóstico precoce é essencial [51].

	Potenciais Evocados Auditivos do Tronco Encefálico (BAEP)	Otoemissões Acústicas (OEA)
Funcionalidade	<p>É registada uma onda eletroencefalográfica correspondente a um sinal detetado no nervo auditivo e na via até ao tronco encefálico.</p> <p>O mais pequeno estímulo que resulta em resposta corresponde ao limiar de perceção da criança.</p>	Os estímulos são apresentados a cada ouvido pela sonda de OEA. O som evocado gerado pelas células ciliares externas é registado.
Duração do teste (min)	20 para monitorização, +60 para diagnóstico	10
Idade apropriada	Nascimento aos 9 meses	Todas
Vantagens	<ul style="list-style-type: none"> • Teste objetivo, sem participação ativa da criança • Resultados específicos para cada ouvido • Minimamente afetado por problemas de condução do som no ouvido externo e médio • Registos concretos de neuropatia auditiva 	<ul style="list-style-type: none"> • Teste objetivo, sem participação ativa da criança • Resultados específicos para cada ouvido • Rápido • Barato
Desvantagens	<ul style="list-style-type: none"> • Criança tem que estar a dormir para impedir interferências da contração muscular e do movimento • Criança com mais de 6 meses necessita de sedação • Não avalia o processamento cortical do som • Necessita de técnico especializado 	<ul style="list-style-type: none"> • Criança tem que estar quieta • Não avalia o processamento cortical do som • Afetado por problemas de condução do som no ouvido externo e médio • Não avalia a surdez neurossensorial

Tabela 3 - Métodos de Diagnóstico e Caracterização de Lesões Auditivas em Prematuros. OEA – Otoemissões Acústicas; BAEP- Potenciais Evocados Auditivos do Tronco Encefálico (*Brainstem Auditory Evoked Potentials*). Adaptado de Gifford KA, Holmes MG, Bernstein HH. (2009).

VI - Neurodesenvolvimento e Cognição

Muitos prematuros estão em risco de múltiplas doenças neonatais relacionadas com a sua imaturidade, o que poderá levar a sequelas futuras. Oferecer um bom prognóstico deve ser o objetivo primordial dos cuidados de saúde neonatais, pelo que a realização de estudos transversais das crianças nascidas prematuras é essencial [12].

A maioria dos prematuros é seguida em programas de *follow-up* nos primeiros anos de vida. No entanto, muitas questões do neurodesenvolvimento não são evidentes antes da idade escolar. Prematuros acompanhados até à idade escolar em centros especializados têm melhores resultados em testes de aptidão cognitiva no ensino primário [52].

O défice cognitivo, definido de forma simples como um Quociente de Inteligência (QI) inferior a 70, é a desordem severa mais comum em prematuros e a sua prevalência é superior à das lesões visuais, auditivas ou motoras [6]. A utilização do QI como medida da função intelectual geral permite comparações entre os vários estudos e geralmente é credível. Contudo, tal medição não identifica a causa e a natureza dos defeitos cognitivos [13]. Este défice cognitivo associa-se a fatores maternos, perinatais e neonatais que condicionam o neurodesenvolvimento e a capacidade cognitiva da criança na infância, adolescência e mesmo na idade adulta.

1 - Crianças de idade pré-escolar

O estudo do neurodesenvolvimento e da cognição em crianças de idade tão jovem recorre habitualmente a escalas de avaliação que permitem obter índices ou quocientes de desenvolvimento. Apesar da análise simplista inerente ao uso destas escalas, permitem comparar o neurodesenvolvimento entre pares e são úteis na predição do futuro desempenho académico [53]. Índices de desenvolvimento mais baixos em RNMP

ou em RNMBP são reportados em vários estudos, sendo que os resultados variam dependendo do tamanho da amostra, da inclusão de diferentes categorias de IG e da utilização de diferentes escalas.

O estudo EPICure realizado na Grã-Bretanha e na República da Irlanda estudou o neurodesenvolvimento de 308 prematuros que nasceram com IG inferior a 26 semanas no ano 1995 e reavaliou os resultados aos 30 meses de idade corrigida. As desordens foram detetadas através de um exame neurológico padronizado e de uma avaliação do desenvolvimento utilizando a segunda versão da escala de Bayley para o desenvolvimento infantil. O Bayley II é um teste destinado à avaliação do desenvolvimento de crianças nas idades de 1 a 42 meses. O teste é dividido em três escalas: motora, mental e de comportamento, com quociente de desempenho para cada área. As três escalas são consideradas complementares, tendo cada uma sua importância na avaliação da criança. A aplicação desta escala permite avaliar o desenvolvimento psicomotor (DPM), calculando o Índice de Desenvolvimento Mental (IDM) e o Índice de Desenvolvimento Psicomotor (IDP). O valor médio padrão da população para cada índice é de 100 pontos, com um desvio padrão de 15 pontos [7, 53]. A criança foi definida como incapacitada quando uma ou mais das seguintes características estava presente: IDM e IDP da escala de Bayley II com 3 desvios padrões (DP) abaixo da média (IDM/IDP <55 pontos), PC, cegueira ou surdez, o que torna provável a criança ser dependente de terceiros para realizar as suas atividades diárias [7].

Aos 30 meses de idade, 30% das crianças tiveram critérios de atraso do DPM calculado pela escala de Bayley II, que foi severo (>3 DP abaixo da média) em 19% e moderado (>2 e ≤3 DP abaixo da média) em 11%. Défice neuromotor severo, lesão auditiva permanente ou necessitando de prótese auditiva e lesão visual severa foi detctado em 10%, 3% e 2% dos pacientes, respetivamente [7].

Há uma relação inversa entre IG mais baixa e capacidade mental e psicomotora. Um estudo regional, realizado na Holanda analisou 266 RN em 1996-1997 com IG <32 semanas, dos quais 46 tinham IG inferior a 27 semanas. As crianças foram avaliadas aos 2 anos de idade corrigida (IC). O desenvolvimento mental e psicomotor foi avaliado pela versão holandesa da escala de Bayley I. O valor médio nesta escala é de 100 com um desvio padrão de 16 pontos. Um IDM ou IDP foi considerado normal quando ≥ 84 (≥ -1 DP). Quando o valor obtido foi entre 68 e 84 o atraso foi considerado moderado e quando <68 (-2 DP), o atraso foi considerado severo. Os resultados podem ser observados na **Figura 5** [43].

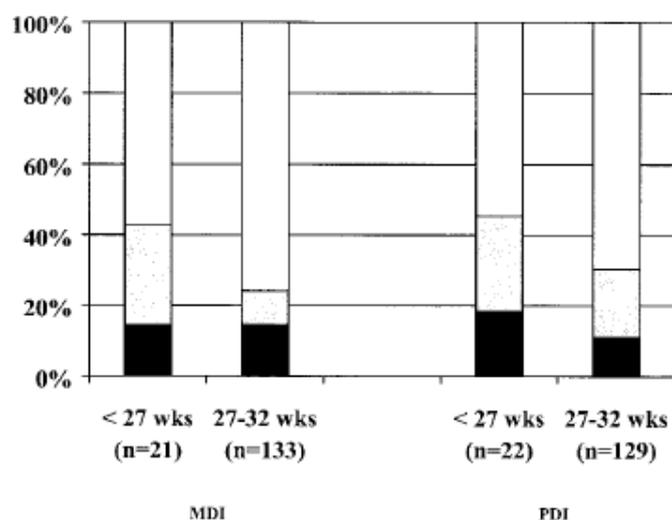


Figura 5 - IDM e IDP aos 2 anos de idade em RN crianças nascidas com IG <27 semanas e entre as 27 e 32 semanas. Percentagem de crianças com atraso severo (preto), moderado (cinzento) e sem atraso (branco). MDI- (*Mental Developmental Index*) Índice de Desenvolvimento Mental (IDM); PDI- (*Psychomotor Developmental Index*) Índice de Desenvolvimento Psicomotor (IDP); wks- (*weeks*) semanas. Retirado de Rijken M, Stoelhorst GM, Martens SE, van Zwieten PH, Brand R, Wit JM, et al. (2003).

Analisando a **Figura 5**, não se notam diferenças significativas no atraso severo entre as crianças nascidas com IG <27 semanas em relação às nascidas entre as 27 e 32 semanas. Já o atraso moderado é muito mais prevalente entre as crianças de IG mais baixa. Em relação ao IDP, há uma redução em todos os graus de severidade quando há aumento da IG. Contudo, o pequeno número de crianças estudadas com IG <27 semanas é um elemento negativo nesta avaliação. Consequências adversas (definidas como morte ou

anomalias neurológicas, psicomotoras e mentais) em crianças nascidas com IG 23 a 24, 25, 26 e 27 a 32, foram registadas em 92% (11 de 12), 64% (7 de 11), 35% (8 de 23) e 18% (40 de 220), respetivamente [43].

São vários os fatores de risco identificados para défice do neurodesenvolvimento relacionados com a prematuridade. Um trabalho realizado na Áustria teve como objetivo estudar os fatores de risco responsáveis por alterações no neurodesenvolvimento aos 12 meses de idade corrigida (IC). As crianças foram agrupadas de acordo com a IG no momento do parto: <30 semanas (Grupo 1) e 30-32 semanas (Grupo 2). Atraso mental ou psicomotor foi definido como um valor <85 na escala de Bayley II [54]. Os fatores de risco considerados e seus resultados estão sintetizados na **Tabela 4**.

Variável	Grupo 1 (<30 semanas)			Grupo 2 (30-32 semanas)		
	Resultados normais (n=59) n (%)	Resultados Adversos (n=37) n(%)	Valor de p	Resultados Normais (n=84) n(%)	Resultados adversos (n =25) n (%)	Valor de p
Idade Materna <23 semans (vs. ≥23 anos)	3 (5.1)	6 (16.2)	0.083	12 (14.3)	3 (12.0)	1.000
Educação materna baixa (<12 anos vs. ≥12 anos)	41 (69.5)	29 (78.4)	0.076	51 (60.7)	15 (60.0)	0.995
Mãe fumadora durante gravidez (sim vs. não)	8 (13.8)	11 (29.7)	0.059	12 (14.5)	10 (40.0)	0.016
Gravidez gemelar (sim vs. não)	17 (28.8)	9 (24.3)	0.814	33 (39.3)	8 (32.0)	0.640
Corticoesteróides antenatais (sim vs. não)	53 (89.8)	28 (75.7)	0.084	81 (96.4)	20 (80.0)	0.015
RPM > 24 horas (sim vs. não)	13 (22.0)	5 (12.5)	0.422	11 (13.1)	9 (36.0)	0.017
Parto eutócico (sim vs. não)	2 (3.4)	4 (10.8)	0.201	5 (6.0)	4 (16.0)	0.206
Leve para IG (sim vs. não)	6 (10.2)	9 (24.3)	0.084	8 (9.5)	4 (16.0)	0.465
Género masculino (vs. género feminino)	30 (50.8)	22 (59.5)	0.528	44 (52.4)	16 (64.0)	0.364
Tratamento com surfatante (sim vs. não)	37 (62.7)	26 (70.3)	0.512	30 (35.7)	10 (40.0)	0.814
Doença Pulmonar Crónica (sim vs. não)	12 (20.3)	17 (45.9)	0.012	3 (3.6)	2 (8.0)	0.323
HPIV, grau 1 e 2 (sim vs. não)	9 (15.3)	12 (32.4)	<0.001	7 (8.3)	1 (4.0)	0.027
HPIV, grau 3 e 4 (sim vs. não)	0 (0)	6 (16.2)	-	0 (0)	2 (8.0)	-
Enterocolite Necrosante (sim vs. não)	7 (11.9)	8 (21.6)	0.252	6 (7.1)	0 (0)	-
Retinopatia da Prematuridade (sim vs. não)	2 (3.4)	9 (24.3)	0.007	0 (0)	1 (4.0)	-
Sépsis precoce (sim vs. não)	0 (0)	1 (2.7)	-	2 (2.4)	0 (0)	-
Sépsis tardia (sim vs. não)	16(27.1)	18 (48.6)	0.048	6 (7.1)	2 (8.0)	1.000

Tabela 4 - Associação entre possíveis fatores de risco e consequências no Neurodesenvolvimento no Grupo 1 (IG <30 semanas) e no Grupo 2 (IG 30-32 semanas). Resultados adversos definidos com uma pontuação <85 no Índice de Desenvolvimento Mental (IDM) ou no Índice de Desenvolvimento Psicomotor (IDP) da Escala de Bayley de Desenvolvimento Infantil II. RPM- Rotura Prematura de Membranas; IG- Idade Gestacional; HPIV- Hemorragia Peri-Intraventricular. Retirado de Kiechl-Kohlendorfer U, Ralser E, Pupp Peglow U, Reiter G, Trawoger R et al. (2009).

A análise univariada identificou vários fatores de risco associados com resultados adversos (**Tabela 4**). No Grupo 1, os fatores estatisticamente relevantes para resultado adverso foram: Doença Pulmonar Crônica, HPIV de grau I/II, ROP e sépsis tardia. No Grupo II, os fatores estatisticamente relevantes foram: hábitos tabágicos durante a gravidez, ausência de terapêutica com corticoides antenatais, RPM >24h e HPIV grau I/II. Procedeu-se a uma análise multivariada que mostrou que a HPIV, o ser leve para IG e a sépsis tardia são os principais fatores de risco para atraso mental ou psicomotor no Grupo 1. RPM >24 horas foi fator de risco significativo para o Grupo 2, enquanto a terapêutica com corticoesteróides antenatais correlacionou-se com melhores resultados nos dois grupos.

Os resultados apresentados na **Tabela 4** indicam que fatores antenatais e neonatais influenciam o normal desenvolvimento cerebral que inclui crescimento e diferenciação celular e que necessita de um ambiente bioquímico propício. Um importante fator de risco é a HPIV [7, 54], sendo que a sua incidência relaciona-se inversamente com a IG [55]. A HPIV de grau III/IV¹ é um fator preditivo major de alteração do neurodesenvolvimento [56]. Outros fatores que se relacionam com lesão neurológica são a sépsis e a RPM. A infecção leva a uma resposta inflamatória com aumento de citocinas inflamatórias neurotóxicas que influenciam a maturação cerebral. Adicionalmente, RN com sépsis estão em risco aumentado de insuficiência respiratória com consequente risco de lesão isquêmica cerebral [54]. O efeito protetor dos corticosteroides antenatais, nomeadamente na sobrevivência e na presença de sequelas

¹ A classificação mais aceite atualmente, e a que foi adotada recentemente no Registo Nacional de RNMBP é a classificação de Volpe (2001). Estratifica a HPIV em apenas 3 estadios. Não se utiliza o termo “hemorragia grau 4”, uma vez que nos estudos anátomo-patológicos realizados na década de 90 comprovou-se que o sangramento parenquimatoso não representava uma extensão do coágulo intraventricular ao parênquima adjacente, e sim um enfarte venoso, secundário a obstrução da drenagem das veias medulares periventriculares, comprimidas pelo sangramento intraventricular. Contudo, devido à nomenclatura utilizada pelos autores referidos, mantém-se nesta secção do trabalho a denominação HPIV grau IV [28].

psicomotoras e mentais, foi encontrado em vários estudos [7, 54], contudo o seu efeito a longo prazo no neurodesenvolvimento e comportamento de crianças aos 5 anos nascidas com IG <28 semanas de idade não foi totalmente esclarecido [57].

Outros fatores biológicos que se relacionam com déficit do neurodesenvolvimento são a raça afro-caribeano [7] e o sexo masculino [7, 58-61].

O efeito do sexo do RN foi estudado por Spinillo et al. [62]. O objetivo do trabalho foi avaliar o efeito do sexo e sua relação com variáveis obstétricas no neurodesenvolvimento de crianças nascidas com IG entre as 24 e 33 semanas. Os autores avaliaram 396 crianças do sexo masculino e 360 do sexo feminino. Estas foram examinadas aos 3, 6, 12 e 24 meses de IC. A escala de Bayley II foi usada para avaliar o desenvolvimento cognitivo (IDM) aos 12 e 24 meses. A criança foi considerada cognitivamente sem incapacidade quando IDM >84, com incapacidade moderada quando IDM 71-84 ou com incapacidade severa quando IDM <71. Os resultados mostraram que o sexo masculino associou-se a um aumento do risco de desordem do neurodesenvolvimento (odds ratio 1.8, 95% intervalo confiança 1.21-2.68) comparativamente ao sexo feminino. Concluíram ainda que o efeito do sexo é modelado por fatores obstétricos que aumentam o risco de lesão: RN leve para a IG, parto induzido iatrogenicamente (versus parto espontâneo) e RPM. Apesar da desvantagem inerente ao sexo masculino ter sido descrita por Hintz et al. [61] como independente de lesões cerebrais, tais como HPIV e LPV, este estudo mostra que há um aumento da suscetibilidade de sequelas no sexo masculino que parecem ser modeladas por fatores obstétricos [62].

Para além de fatores biológicos, também fatores socioeconómicos, tais como a profissão e o grau de escolaridade mais elevado dos pais, se relacionam com melhor desempenho e melhores resultados nas escalas de avaliação [63-65].

O neurodesenvolvimento é composto por várias áreas, (motricidade grosseira e fina, linguagem, comportamento social) que são afetadas de forma distinta por diferentes fatores de risco. O *EPIPAGE study group* teve como objetivo identificar os fatores de risco responsáveis por desordens nas diferentes áreas do desenvolvimento em 347 crianças aos 2 anos de idade nascidas em 1997 com IG <33 semanas [65]. Foi calculado um Quociente de Desenvolvimento (QD) utilizando a escala de *Brunet-Lizine*, adequada à população francesa. Esta escala visa quatro domínios do desenvolvimento: função motora grosseira, função motora fina, linguagem e sociabilidade. São calculados QD para cada área que combinados permitem obter um QD global. Considera-se que uma criança tem um QD anômalo quando a pontuação obtida corresponde à pontuação de 5% da população de referência. A escala é aplicável em crianças entre os 2 e os 20 meses de idade [65]. Os fatores de risco identificados como significativos para QD global inferior ao normal, após análise multivariada, foram os seguintes: sexo masculino ($p = 0.01$), ventilação superior a 9 dias ($p < 0.01$), pais com formação universitária ($p < 0.01$) e a profissão dos mesmos ($p < 0.001$). A ventilação superior a 9 dias associou-se com défices nas áreas da linguagem, da função motora fina e da sociabilidade. Melhores resultados nestas três áreas foram obtidos por crianças com pais com formação universitária e profissões de estatuto social elevadas. IG baixa e RN leve para IG foram associados a alterações da linguagem e não nos outros domínios, enquanto o sexo masculino teve piores resultados no domínio da sociabilidade. Note-se que não houve diferenças estatisticamente significativas na função motora grosseira entre prematuros e a população de referência. Os autores apontam a imaturidade do lobo temporal nos RN com IG <32 semanas como explicação dos resultados inferiores no domínio da linguagem entre RNMP [65]. Um estudo realizado em 69 crianças de 3 anos com PN inferior a 2500g, concluiu que crianças prematuras têm maior risco de apresentar atraso

da linguagem. As crianças com alterações da linguagem apresentam um desempenho psicomotor e cognitivo inferior ao daquelas com desenvolvimento da linguagem normal [66].

Apesar do conhecimento dos fatores de risco e da melhoria nos cuidados de saúde, o neurodesenvolvimento dos RNEP não tem melhorado recentemente. Um estudo comparou o neurodesenvolvimento aos 18 e 22 meses de IC de prematuros extremos nascidos no período 1999-2001 (Grupo 1) e 2002-2004 (Grupo 2). O IDM medido pela escala de Bayley II foi <70 em 44,9% do Grupo 1 e em 51% no Grupo 2 (odds ratio 1.30, 95% intervalo de confiança: 0,91-1,87). Apesar da menor utilização de corticosteroides pós-natais no Grupo 2, as sequelas neurológicas não melhoraram nos RNEP, o que realça a importância dos esforços se centrarem na prevenção do parto pré-termo [67].

2 - Crianças em idade escolar

O parto prematuro está associado a uma alta prevalência de problemas do neurodesenvolvimento na idade escolar, sendo que quanto mais baixa a IG, piores são os resultados obtidos nas escalas de avaliação cognitiva. Marlow et al. estudaram o neurodesenvolvimento aos 6 anos de crianças nascidas com IG <26 semanas inseridas no estudo EPICure anteriormente referenciado [26]. Dos 308 sobreviventes, 241 (78%) foram avaliados. Das 241 crianças, 34 frequentavam escolas de educação especial e 207 frequentavam o ensino regular (sendo que 3 frequentavam turmas para crianças com necessidades especiais). Para cada criança no ensino regular tentou-se encontrar um par que tivesse nascido a termo, frequentasse a mesma turma, fosse do mesmo sexo, da mesma raça e cuja data de nascimento fosse próxima da criança em estudo, tendo-se obtido um grupo controlo de 160 elementos. Para a avaliação cognitiva utilizou-se o

Kaufman Assessment Battery for Children (K-ABC). O K-ABC contém em si duas escalas sumativas. A primeira é uma escala de processamento mental (*Mental Processing Composite - MPC*) que se subdivide em duas escalas: processamento sequencial e processamento espontâneo, sendo uma medida geral de cognição. A segunda é uma escala de conhecimentos adquiridos (*Achievment Scale*) que testa o conhecimento de factos, de conceitos linguísticos e de aptidões escolares. As escalas são padronizadas para um valor (\pm DP) médio de 100 ± 15 [53].

O atraso cognitivo foi classificado como severo se a pontuação no teste fosse ≤ 55 (≥ 3 DP), moderado se >55 e ≤ 70 (≥ 2 DP e <3 DP) e ligeiro se >70 e ≤ 85 (≥ 1 DP e <2 DP).

Os resultados em todas as subescalas foram inferiores nos RNEP comparativamente com o grupo controlo, principalmente no sexo masculino. Entre os RNEP, a pontuação média para o processamento simultâneo foi 8 pontos inferior que a obtida para o processamento sequencial, sendo que a pontuação do *Achievment Scale* foi significativamente mais baixa que a do *Mental Processing Composite* (10 pontos no sexo masculino e 9 no sexo feminino) [26].

Um dado interessante desta análise, é que comparando os dados obtidos com a população de referência do K-ABC obtida na década de 70 do século XX, 21% dos prematuros extremos deste estudo são classificados como tendo atraso cognitivo moderado ou severo relativamente a 0% das crianças do grupo padrão. Mas se compararmos os dados obtidos com os dos colegas de turma (grupo de controlo), 41% dos RNEP têm atraso cognitivo moderado ou severo relativamente a 2% no grupo controlo. Estes dados revelam que défices cognitivos podem ser subestimados se não comparados com um grupo controlo. Apesar da comparação dos resultados entre os 30 meses e os 6 anos ser difícil pela utilização de diferentes escalas, 86% das crianças com défice severo aos 30 meses mantiveram critérios de desordem moderada a severa aos 6

anos de idade. Quando em análise estão RNMP, os resultados cognitivos obtidos são melhores, embora continuem a existir diferenças significativas em relação às crianças nascidas de termo [26].

Larroque et al. analisaram a pontuação no MPC de 1534 crianças aos 5 anos de idade nascidas com IG <32 semanas e comparam com um grupo controlo contemporâneo. No primeiro grupo 32% das crianças tinham um MPC inferior a 85 e 12% inferior a 70, comparativamente com 12% e 3% obtidos no grupo controlo [47].

O efeito da IG no QI em idade escolar é documentado por outros autores. Uma revisão [10] e o *Bavarian Longitudinal Study* [11] concluíram que o valor médio de QI decresce linearmente 1.5 a 2.5 pontos por cada semana de IG abaixo das 33 semanas. Resultados semelhantes foram obtidos por uma metanálise [68], que após revisão de 227 artigos selecionou 15 com os seguintes critérios de inclusão: estudo de caso-controlo, recolha de dados cognitivos, avaliação após o quinto ano de vida, perda no *follow-up* <30%, publicados na década de 80 ou posteriormente. Os resultados cognitivos dos prematuros selecionados comparativamente com os controlos de termo estão representados na **Figura 6**.

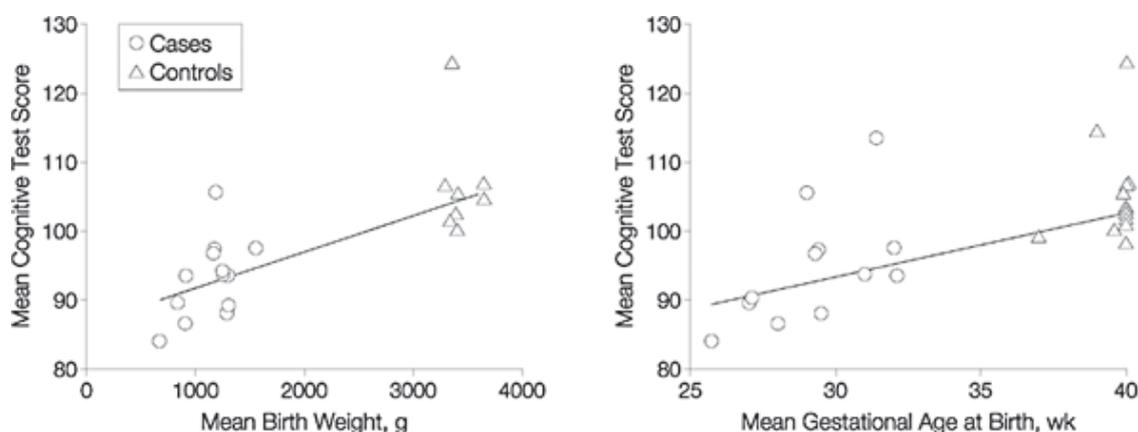


Figura 6 - Correlação entre Idade Gestacional, Peso de Nascimento e pontuação média nos testes cognitivos. g-gramas; wk- semanas (*weeks*). Retirado de Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJ (2002).

Esta metanálise concluiu que a prematuridade é um fator de risco para déficit cognitivo e que se relaciona de forma proporcionalmente direta com os resultados cognitivos na idade escolar [68].

No entanto, um estudo publicado em 2011 não encontrou uma relação tão marcada entre a IG e o desempenho cognitivo em idade escolar [46]. Nesse trabalho foram avaliadas 306 crianças à idade média de 5 anos e 10 meses que nasceram com IG compreendida entre as 22 e as 27 semanas ou com peso de nascimento entre 500 e 999g. A capacidade cognitiva foi avaliada com a *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence – Revised* (WPPSI-R), que permite obter um QI na área verbal, um QI na área executiva e um QI global (*full IQ*) [53].

Os resultados do QI global obtidos de acordo com a IG e o sexo em crianças sem PC, surdez, cegueira ou autismo estão sintetizados na **Tabela 5**.

IG, s	Ambos os sexos, Média (DP)			Sexo masculino, Média (DP)			Sexo feminino, Média (DP)		
	n	FIQ	FIQ <85	n	FIQ	FIQ <85	n	FIQ	FIQ <85
23	7	87 (14)	3 (43)	5	82 (14)	3 (60)	2	100 (6)	0 (0)
24	19	85 (14)	10 (53)	10	81 (16)	7 (70)	9	89 (12)	3 (33)
25	33	96 (16)	5 (15)	21	95 (12)	3 (14)	12	97 (21)	2 (17)
26	60	96 (14)	16 (27)	30	97 (14)	8 (27)	30	95 (15)	8 (27)
27	75	94 (14)	18 (24)	51	94 (14)	12 (24)	24	95 (15)	6 (25)
>27	54	94 (16)	13 (24)	22	88 (17)	8 (36)	32	98 (14)	5 (16)
Total	248	92 (15)	65 (26)	139	92 (15)	41 (30)	109	96 (15)	23 (21)

Tabela 5 - FIQ em crianças com 5 anos de idade de acordo com a IG e sexo em Prematuros Extremos sem PC, Cegueira, Surdez ou Autismo, nascidos na Noruega em 1999-2000. IG- Idade Gestacional; s - semanas; DP- Desvio Padrão; FIQ- *Full Intelligence Quotient*. Adaptado de Lervang KT, Sommerfelt K, Ronnestad A, Kaasen PI, Farstad T, Skranes J, et al. (2011).

Analisando os resultados, o valor preditivo da IG nos resultados do FIQ é limitado. Apenas 15.2% das crianças nascidas com IG de 25 semanas apresentaram FIQ <85, enquanto 24.1% das crianças nascidas com IG > 27 semanas apresentaram FIQ <85, o que contraria o efeito de proporcionalidade direta entre IG e o QI apresentado anteriormente. A IG também não apresentou valor preditivo num estudo desenvolvido

em crianças de 5 anos nascidas com IG <28 semanas e cuja ECO TF no período neonatal não revelou alterações [69]. Os resultados destes dois estudos podem ser explicados pela não inclusão de pacientes com défices motores e sensoriais severos, associados a piores desempenhos cognitivos. Quanto menor a IG, maior a prevalência de lesões cerebrais detetadas no período neonatal (HPIV, LPV), cujo efeito deletério no neurodesenvolvimento se encontra bem documentado [55].

Para além de lesões cerebrais detetadas ecograficamente [56, 70], outros fatores de risco se associam com défice cognitivo na idade escolar: sexo masculino, RCIU, ROP severa, níveis elevados de bilirrubina sérica pós-natais ($\geq 200 \mu\text{mol/L}$), Doença Pulmonar Crónica (DPC) e terapêutica com corticosteroides pós-natais [46, 69-71]. Os fatores biológicos foram descritos na década de 90 como mais relevantes que os fatores socioeconómicos no neurodesenvolvimento dos prematuros [11]. Contudo, dados mais recentes encontram relação significativa entre o desenvolvimento cognitivo das crianças prematuras com a profissão/nível educacional dos pais [46, 56].

Mais importante que conhecer a prevalência de défices cognitivos, é conhecer a sua evolução desde o nascimento até à idade escolar. Roberts et al. estudaram RNMP e RNEBP aos 2 e aos 8 anos de idade de forma a avaliar a estabilidade do neurodesenvolvimento. A taxa de sobrevivência aos 8 anos foi de 71% num total de 283 crianças [72].

As alterações no neurodesenvolvimento foram classificadas de acordo com a severidade em:

- Alteração severa: PC severa (criança sem expectativa de locomoção independente para o resto da vida), cegueira ou pontuação cognitiva <-3 DP;

- Alteração moderada: PC moderada (sem locomoção aos 2 anos mas com expectativas de locomoção com ou sem auxiliares à idade de 8 anos), surdez ou pontuação cognitiva de -3 a <-2 DP;
- Alteração ligeira: PC ligeira (locomoção com limitação mínima) ou pontuação cognitiva de -2 a <-1 DP.

Note-se que a função cognitiva foi avaliada calculando o IDM da escala de Bayley II aos 2 anos de idade e o FIQ do *Weschler Intelligence Scale for Children – Four Edition* (WISC-IV) aos 8 anos [53]. Os resultados genéricos estão presentes na **Tabela 6**.

		Alteração aos 8 anos				
		Ausente	Ligeira	Moderada	Severa	Total, n (%)
Alteração aos 2 anos	Ausente	59	34	3	1	97 (51.9)
	Ligeira	18	14	5	2	39 (20.9)
	Moderada	2	14	5	4	25 (13.4)
	Severa	3	7	7	9	26 (13.9)
	Total, n (%)	82 (43.9%)	69 (39.9%)	20 (10.7%)	16 (8.6%)	187

Tabela 6 – Desordens no Neurodesenvolvimento, definidas como ausentes, ligeiras, moderadas e severas, aos 2 e 8 anos em Recém-Nascidos Muito Prematuros (RNMP) e em Recém-Nascidos de Extremo Baixo peso (RNEBP). Retirado de Roberts G, Anderson PJ, Doyle LW (2010).

Analisando os resultados, nota-se que as lesões não são estáveis entre os 2 e os 8 anos. Por um lado, mais crianças têm aos 8 anos algum tipo de alteração. Por outro lado, a incidência de alterações moderadas ou severas é menor aos 8 anos que aos 2 anos pelo que não existe um padrão sistemático na evolução do neurodesenvolvimento. Os autores concluíram que a estabilidade na evolução do neurodesenvolvimento no grupo controlo (crianças de IG >36 semanas) é superior [72].

A instabilidade entre os 2 e os 8 anos é primariamente explicada pelas diferenças observadas na função cognitiva, com o número de crianças com défice cognitivo moderado e severo ser menor aos 8 anos. A relação entre a função cognitiva aos 2 e 8 anos no grupo de controlo e no grupo dos RNMP/RNEBP é observada na **Figura 7**.

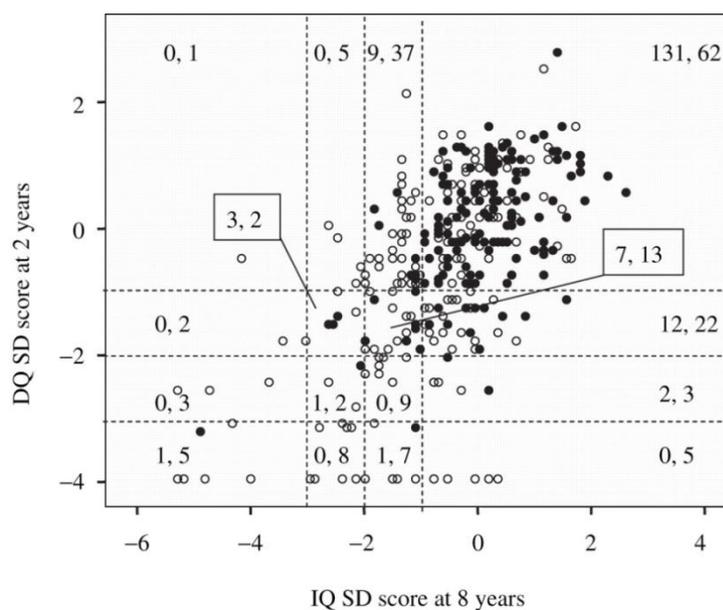


Figura 7 - Relação entre o QI aos 2 anos e aos 8 anos de idade para o grupo controlo (círculos preenchidos a negro) e para os RNMP/RNEBP (círculos não preenchidos). Os números indicam o número de participantes em cada categoria, sendo o primeiro relativo ao grupo controlo e o segundo ao grupo de RNMP/RNEBP. DQ- *Developmental Quoficient* (Quicente de Desenvolvimento obtido pela escala de Bayley II aos 2 anos); IQ- *Inteligence Quoficient* (Quociente de Inteligência obtido pelo *Weschler Intelligence Scale for Children – Four Edition*); SD- *Standard Deviation* (Desvio Padrão). Roberts G, Anderson PJ, Doyle LW (2010).

O facto de um maior número de crianças apresentarem alterações no neurodesenvolvimento aos 8 anos de idade (apesar de ligeiras), e desse aumento ser devido primariamente a problemas cognitivos, indica que um exame cognitivo apropriado para a IC aos dois anos não assegura que os défices cognitivos não irão emergir posteriormente. Indica também que as escalas de avaliação do desenvolvimento psicomotor utilizadas aos 2 anos não são preditivas da função cognitiva em idade escolar. O valor limitado da avaliação cognitiva nos primeiros anos de vida como preditor da capacidade cognitiva em idade escolar foi também demonstrado por Hack et al. Neste trabalho desenvolvido em RNEBP, o MDI calculado pela escala de Bayley II aos 20 meses de IC foi de 75.6 (± 16) comparativamente a um valor de MPC (*Mental Processing Composite*), obtido pela K-ABC, de 87.8 (± 19) aos 8 anos de idade. Excluindo os RNMBP com défices neurosensoriais, o valor de MDI foi de 79.3 (± 16)

aos 20 meses relativamente a um MPC de 92.3 (± 15) aos 8 anos. A percentagem de crianças com défice cognitivo definido como um MDI/MPC < 70 , decresceu de 38% para 18%. Excluindo as crianças com défices neurosensoriais, o decréscimo foi de 29% para 7%. O valor preditivo positivo de ter um MPC < 70 aos 8 anos quando se teve um MDI < 70 aos 20 meses foi de 0.37 (95% IC: 0.27 , 0.49). Analisando as crianças sem défice neurosensorial, o valor preditivo positivo foi de 0.20 (95% IC: 0.10 , 0.35). Analisando unicamente as crianças com lesões neurosensoriais, o valor preditivo positivo foi de 0.61 (95% IC: 0.42 , 0.77). Estes resultados corroboram que o valor preditivo da avaliação cognitiva aos 2 anos é pobre, mas que é melhor para os RNMBP com lesões neurosensoriais. Os resultados parecem indicar também uma evolução favorável na cognição ao longo do tempo, com menos crianças a terem pontuações < 70 [73].

A melhoria da função cognitiva ao longo do tempo foi demonstrada por Ment et al. num trabalho que estudou 296 RNMBP em 4 períodos de tempo: 36, 54, 72 e 96 meses de idade corrigida. As crianças foram avaliadas aos 36 meses com recurso *Peabody Picture Vocabulary Test – Revised* (PPVT-R) e à *Stanfor-Binet Intelligence Scale* (SBIS). Aos 54 e 72 meses cada criança foi testada com o WPPSI-R e com o PPVT-R. Aos 96 meses, os testes usados foram o PPVT-R e o *Wechsler Intelligence Scale for Children – Third Edition* (WISC-III) [53]. O valor médio do PPVT-R (valor médio padrão considerado de 100 com DP de 15) aumentou de 88 aos 36 meses para 99 aos 96 meses de idade. Comparando os valores aos 36 meses e aos 96 meses, 45% das crianças obtiveram ≥ 10 pontos e 12,5% obtiveram mais 5 a 9 pontos. Após análise multivariada, os fatores associados com pontuações mais elevadas no PPVT-R foram a idade em que se realizou o teste (melhores resultados nas crianças mais velhas), família biparental e grau académico materno elevado ($p < 0,001$ para cada). Embora a maioria das crianças

tenha mostrado uma melhoria nos resultados, crianças com HPIV e consequente lesão do sistema nervoso central, apresentaram os piores resultados em todas as idades avaliadas, tendo mesmo evoluído negativamente ao longo do estudo [56].

Em suma, a evolução da capacidade cognitiva pode ser vista em duas perspectivas. Na primeira, uma avaliação cognitiva normal na idade pré-escolar não significa que problemas cognitivos não aparecerão mais tarde, uma vez que muitos processos cognitivos ainda não emergiram e outros estão em estádios precoces de desenvolvimento. Na segunda perspectiva, um déficit cognitivo identificado nos primeiros anos de vida não é sinónimo de déficit cognitivo na idade escolar, podendo refletir apenas um atraso maturacional eventualmente recuperável.

3 - Adolescência

Como foi referido anteriormente, a prematuridade está associada com maior risco de PC, lesões auditivas e visuais, DCD e défices cognitivos. Contudo, existem poucos estudos de avaliação do desenvolvimento na adolescência. Um estudo australiano [74] analisou o neurodesenvolvimento aos 14 anos de RNEBP nascidos entre 1979-1980. De 351 RNEBP, apenas 88 (25%) sobreviveram e destes 90% foram seguidos até aos 14 anos. Os resultados mostraram que aos 14 anos, 10% das crianças tinham PC, 6% cegueira bilateral, 5% lesões auditivas requerendo próteses auditivas e 46% mostraram um valor de QI <85 (défice >1 DP do valor médio). Os RNEBP têm maior atraso na progressão estatura-ponderal, maior atraso mental/emocional (aprendizagem e comportamento emocional) e maiores dificuldades visuais que os RN de termo quando avaliados na adolescência. Têm ainda maior restrição na participação em atividades e maiores limitações na prática de desportos ou outras atividades físicas. Apesar de algumas restrições funcionais, os adolescentes nascidos com extremo baixo peso não

apresentam maiores dependências compensatórias (toma regular de medicação, equipamentos oculares/auditivos, auxílio para vestir e para a higiene diária) que os adolescentes nascidos a termo, apresentam no entanto maiores necessidades de apoio do ensino especial, terapia ocupacional e fisioterapia [75].

Mais importante que conhecer os défices na adolescência, é perceber a evolução, de forma a poder agir do melhor modo nestas crianças e oferecer um prognóstico aos pais.

Um estudo realizado no Reino Unido avaliou o neurodesenvolvimento de 224 crianças nascidas com IG <33 semanas entre 1979 e 1982. Destas crianças, 150 foram avaliadas no primeiro ano de vida e aos 14 anos. A avaliação ao 1 ano de vida consistiu num exame auditivo e oftalmológico, um exame neurológico padronizado e a aplicação do *Griffiths Developmental Test* para estimar o quociente de desenvolvimento. Aos 14 anos, foram sujeitos a uma bateria de testes capaz de avaliar a capacidade cognitiva e psicomotora. Estes exames permitiram agrupar as crianças em 3 categorias: sem alteração, com alteração não incapacitante e com alteração incapacitante. Ao 1 ano de idade, 80% das crianças não tinham qualquer alteração, 11% tinham alteração não incapacitante e 9% tinham alteração incapacitante. Quando as mesmas crianças foram avaliadas aos 14 anos de idade, apenas 41% não tinham alteração, 36% tinham alteração não incapacitante e 23% tinham alteração incapacitante. A probabilidade de uma criança com alteração incapacitante ao 1 ano sofrer de uma alteração incapacitante aos 14 anos foi de 98% ($p < 0.0001$) [76].

Um maior número de sequelas é também observado na adolescência quando comparadas com a idade escolar. O'Brien et al. avaliaram 151 crianças nascidas com <32 semanas entre 1979 e 1982. A avaliação incluiu uma avaliação neurológica padronizada, o WISC-R, o K-ABC, um teste visual e questionários escolares. Aos 8 e 14 anos de idade, as crianças foram ordenadas em 3 categorias: sem alteração, alteração

não incapacitante, e alteração incapacitante. O estudo mostrou um aumento da proporção de crianças classificadas com dano incapacitante, de 11% aos 8 anos para 22% aos 14-15 anos de idade. Também a proporção de lesões não incapacitantes aumentou de 16% para 26% no mesmo período. Em relação à capacidade cognitiva e resultados escolares, o valor do FIQ decresceu de 104 aos 8 anos para 95 aos 14-15 anos. Mostrou também que mais estudantes necessitavam de ensino especial aos 14-15 anos (24%) do que sucedeu aos 8 anos (15%). Os resultados no WISC-R aos 8 e 14 anos podem ser observados na **Figura 8** [77].

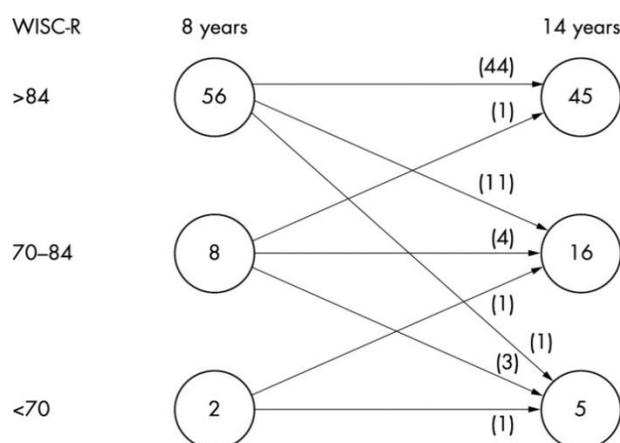


Figura 8- Movimento de indivíduos de acordo com o *Full Intelligence Quoficient* (FIQ) obtido do *Wechsler Intelligence Scale for Children – Revised* (WISC-R). Cada categoria corresponde a um desvio padrão do valor médio. Os números entre parênteses mostram o número de indivíduos cujo FIQ se manteve constante, aumentou ou decresceu, entre os 8 anos e a adolescência. Retirado de O'Brien F, Roth S, Stewart A, Rifkin L, Rushe T, Wyatt J (2004).

Analisando a **Figura 8**, nota-se que houve uma diminuição do FIQ entre a idade escolar e a adolescência, sendo que 3% das crianças em idade escolar obtiveram um FIQ <70, comparativamente a 7.5% na adolescência [76].

O declínio da função cognitiva entre os primeiros anos de vida e a adolescência, seja por deterioração funcional, seja pelos diferentes testes utilizados nas várias idades, representam défices resultantes de lesão cerebral iniciada no período neonatal não detetáveis na primeira avaliação [76]. Na adolescência, os desafios cognitivos e

exigências acadêmicas são muito maiores que em idades anteriores, o que poderá explicar os resultados mais baixos nas escalas cognitivas nesta faixa etária [77].

Outra explicação para o declínio cognitivo tem uma base neuropatológica. Como os prematuros têm maior incidência de lesões na substância branca cerebral [70, 77], o normal desenvolvimento de capacidades processuais poderá estar alterado ou atrasado. As áreas cerebrais específicas da função cognitiva nas idades jovens estão localizadas em áreas subcorticais e só em idades posteriores o córtex se torna funcionalmente importante. Assim, se existirem lesões nas áreas corticais superiores após parto prematuro, que só se tornam funcionalmente importantes posteriormente, é de esperar que as sequelas só se tornem evidentes em idades mais tardias [77].

Outro fator importante é a data de nascimento das crianças estudadas (início da década de 1980). As práticas médicas recentes como o controlo de infeções e a não administração por rotina de corticosteroides pós-natais, melhoraram o prognóstico dos RNEBP nos anos recentes comparativamente às últimas décadas, pelo que novos trabalhos de *follow-up* são necessários [8].

Nem todos os estudos apontam para uma deterioração da cognição até à adolescência. Um estudo regional realizado nos EUA avaliou o neurodesenvolvimento em crianças nascidas com IG <29 semanas entre os anos de 1985 e 1987 [78]. A avaliação foi efetuada à idade média de 7.0 anos e de 14.1 anos de vida, tendo reportado uma melhoria na prestação escolar na adolescência relativamente à idade escolar. A melhoria foi mais notória entre os que receberam apoio do ensino especial em idades inferiores, o que demonstra que fatores não biológicos contribuem para a função cognitiva dos RNMP [78].

4 - Idade Adulta

Tal como nas idades anteriores, os RNMP/RNMBP têm alterações do neurodesenvolvimento na idade adulta. Um estudo de revisão, reporta que para além de maior prevalência de doença pulmonar e cardiovascular na idade adulta em indivíduos que nasceram muito prematuros, nota-se também maior prevalência de PC (7.2% a 13.4% em estudos de RNEBP e de 4.7% a 8.5% em estudos de RNMBP), cegueira bilateral (7,4% em RNEBP e 0.4%-1.9% em RNMPB) e surdez (0%-8.3% em RNEBP e 0.4%-1.2% em RNMBP) [79].

Relativamente à função cognitiva, RNMBP têm valores de QI inferiores aos RN de termo quando avaliados na idade adulta. Um estudo regional realizado nos EUA, comparou os resultados de 242 RNMBP, nascidos entre 1977 e 1979, que sobreviveram até aos 20 anos, com o de 233 controlos de peso de nascimento normal da mesma região [80]. Utilizando uma forma de dois subtestes da *Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised* (WAIS-R), o grupo dos RNMBP tiveram pontuações de QI significativamente mais baixas que os controlos (87 vs. 92, $p < 0,001$). Também mais RNMBP tiveram pontuações de QI entre 70-85 e < 70 . 51% dos RNMBP tiveram uma pontuação ≥ 85 (valor considerado normal) comparado com os 67% do grupo controlo ($p < 0,001$). Estas diferenças na cognição mantiveram-se estatisticamente significativas quando foram comparados sujeitos sem défice neurosensorial, sendo que os resultados são piores no sexo masculino que no feminino. Em relação à prestação académica, 66% dos sujeitos do sexo masculino e 81% do sexo feminino, tinham completado o ensino secundário, comparativamente com 75% e 90% do grupo controlo, respetivamente. 40% dos RNMBP repetiram pelo menos um ano (vs. 27% no grupo controlo). Só 30% dos RNMBP do sexo masculino obtiveram formação universitária, comparativamente com 53% dos controlos, sendo que no sexo feminino a diferença não foi significativa.

Segundo os autores, estes dados sugerem que RNMBP (principalmente do sexo masculino) estarão desfavorecidos a nível académico e ocupacional, com futuras consequências socioeconómicas [80].

Piores resultados académicos são também descritos num trabalho realizado na Holanda que avaliou a função cognitiva de RNMP e RNMBP aos 19 anos de idade [81]. A função cognitiva foi avaliada com o *Multicultural Capacity Test-Intermediate Level*. Este teste providencia uma perspetiva geral da capacidade e destreza do indivíduo, cobrindo um largo espetro de fatores relacionados com a inteligência: fatores verbais e numéricos, discurso fluente, memória, raciocínio e velocidade de perceção [81]. Défices cognitivos moderados ou severos (QI <70) foram diagnosticados em 4.3% dos 596 adultos estudados. O QI médio da população em estudo foi apenas 2.2 pontos inferior ao da população geral. Cerca do dobro dos adultos nascidos muito prematuros ou com muito baixo peso tinham níveis académicos mais baixos em relação aos adultos da população geral (24% vs. 12.8%) e quase o triplo não tinham emprego nem estudavam (7.6% vs. 2.6%). Estes resultados demonstram que o QI não é o único fator responsável por piores resultados académicos, presumindo-se uma ação essencial de outros fatores, como défices comportamentais, sequelas neurosensoriais e fatores socioeconómicos [81].

5 - Síntese

Os resultados de vários estudos analisados, relativamente a anomalias do DPM e à capacidade cognitiva de RNMP/RNMBP avaliados em diferentes faixas etárias estão sintetizados na **Tabela 7**.

Referência	Idade de Avaliação	IG/PN	n	Teste	Défice DPM/ Cognitivo > -2 DP (%)
Wood et al [7].	30 meses	<26	283	BSID-II	30
Hintze et al. [9]	18-22 meses	<25	405	BSID- II	IDM - 51.0 IDP - 34.9
Kiechl-Kohlendorfer et al. [54]	12 meses	<33	205	BSID- II	IDM - 2.9 IDP - 8.3
	18-22 meses	22-26	3785	BSID-II	IDM - 37.2 IDP - 26.0
Vohr et al. [60]		27-32			IDM - 22.8 IDP - 16.9
Charkaluk et al.[65]	2 anos	<33	347	Brunet-Lézine	DQ -3
Larroque et al. [47]	5 anos	<33	1534	K-ABC	QI - 12
Marret et al. [82]	5 anos	30-34	1461	K-ABC	MPC - 5.3 a 10.7
Marlow et al. [26]	6 anos	<26	241	K-ABC	QI - 21
Mikkola et al.[83]	5 anos	<1000g	172	WPPSI-R	QI - 9
Hack et al. [84]	8 anos	<1000g	219	K-ABC	QI - 15
D'Aangio et al. [78]	4-10	<29	127	vários	QI - 19
Doyle et al. [74]	14	500-999g	79	WISC-III	QI - 20.2
Roth et al.[76]	14-15 anos	<33	297	WISC-R	QI - 24
O'Brien et al. [77]	14 anos	<33	66	WISC-R	QI - 7.6
Hack et al. [80]	20 anos	<1500g	236	WAIS-R	QI - 6.8
Hille et al. [81]	19 anos	<32 ou <1500g	562	MCTIL	QI - 4.3

Tabela 7 - Déficit do Desenvolvimento Psicomotor/Cognitivo (definido como pontuação inferior a 2 desvios-padrão no teste utilizado), estratificado pela idade da criança no momento de avaliação, idade gestacional (IG) e peso de nascimento (PN). n – número de elementos que realizaram o teste; BSID-II – *Bayley Scales of Infant Development-II*; IDM – Índice de Desenvolvimento Mental; IDP – Índice de Desenvolvimento Psicomotor; K-ABC – *Kaufman Assessment Battery for Children*; MPC – *Mental Processing Composite*; WPPSI-R – *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-Revised*; WISC-III – *Wechsler Intelligence Scale for Children third Edition*; WISC-R – *Wechsler Intelligence Scales for Children-Revised*; MCTIL – *Multicultural Capacity Test-Intermediate Level*; QI – Quociente de Inteligência; DPM – Desenvolvimento Psicomotor

O déficit cognitivo (QI <70) é a alteração do neurodesenvolvimento mais comum em prematuros e a sua prevalência é superior às sequelas motoras, visuais ou auditivas [6]. Dependendo do tamanho da amostra e dos testes utilizados, a percentagem de déficit cognitivo varia de 4.3% (valor obtido aos 19 anos, IG <32 semanas ou PN <1500g) e 51.0% (valor obtido aos 18-22 meses, IG <26). Analisando os resultados, pode concluir-se que a função cognitiva apresenta piores resultados quanto menor é a idade gestacional. Na idade escolar foi demonstrada uma proporcionalidade direta entre a IG e

o QI, decrescendo o QI 1.5 a 2.5 pontos por cada semana de IG abaixo das 33 semanas [10, 11, 68].

Diferenças nos valores de QI entre prematuros e RN de termo mantêm-se mesmo após ajustamento para fatores socioeconômicos, sugerindo que fatores ambientais estão implicados no processo cognitivo, mas que existe uma base neurobiológica que influencia diretamente o desenvolvimento cerebral [85].

As aptidões cognitivas não se mantêm estáveis entre os primeiros anos de vida e a idade escolar/adolescência, existindo estudos que mostram um agravamento das mesmas nas idades posteriores [72, 76]. Outros trabalhos reportam uma melhoria [56], com menos crianças a terem critérios de alterações severas [77]. Por um lado, estes resultados indicam que existem alterações da cognição apenas detetáveis em idades posteriores, quando exigências académicas são maiores. Por outro lado, mostra que o processo de aquisições cognitivas é contínuo e que uma avaliação negativa nos primeiros anos poderá ser recuperada.

VII - Problemas Comportamentais

O conceito de Problemas Comportamentais apresenta dificuldades quanto à definição, classificação e diagnóstico, prejudicando a análise dos comportamentos e consequentes intervenções terapêuticas. A perspectiva de análise pode ser médica/biológica (centrada em sintomas) ou funcional (analisando défices ou excessos comportamentais). É nesta perspectiva que foi criado o *Child Behavioral Checklist* (CBCL) por Achenbech em 1991 [86]. A CBCL utiliza a informação fornecida por diferentes fontes para a avaliação dos problemas comportamentais e emocionais das crianças e adolescentes, uma vez que o comportamento observado pode diferir de um contexto para outro (por exemplo, escola vs. casa) e consoante o informante (pais vs. professores). As síndromes identificadas na CBCL são: Isolamento, Queixas Somáticas, Ansiedade/Depressão, Problemas Sociais, Problemas de Pensamento, Défices de Atenção/Hiperatividade, Comportamento Delinvente e Comportamento Agressivo. Relativamente a estas 8 síndromes centrais o autor efetuou uma distinção entre problemas de externalização e de internalização, que apesar de refletirem problemas contrastantes, não são mutuamente exclusivos. Assim, os três primeiros englobam-se em problemas de internalização e os dois últimos em problemas de exteriorização. As outras síndromes não são agrupadas, sendo que o Déficit de Atenção/Hiperatividade se aproxima mais dos problemas de externalização [86].

Pesquisas sobre a questão do comportamento têm sido inconsistentes, com alguns estudos a reportarem primordialmente problemas de externalização, enquanto outros reportam défices apenas na internalização e na atenção [87].

O Déficit de Atenção/Hiperatividade é a desordem comportamental mais comum em RNMP/RNMBP. Uma metanálise analisou 9 estudos sobre a questão do comportamento

em RNMBP ou em RNEBP realizados entre 1998 e 2008, que incluíram o CBCL. O Déficit de Atenção/Hiperatividade foi o problema mais encontrado, com uma pontuação reportada por pais e professores de 0,59 e 0,43 DP superior à dos controles, respetivamente. Combinando os dados fornecidos pelos professores e pais, notou-se que os problemas de internalização diferiam ligeiramente entre os grupos (<0.22 DP) e que os de externalização eram negligenciáveis (<0.09 DP) [88]. O Déficit de Atenção/Hiperatividade foi identificado por 42% dos educadores e por 26% dos pais num estudo desenvolvido em idade pré-escolar em crianças com peso de nascimento <750 g. Aos 10-12 anos de idade, o Déficit de Atenção/Hiperatividade foi identificado em 7% das crianças nascidas extremamente prematuras (vs. 4% nas crianças nascidas a termo) [89].

As causas envolvidas na maior prevalência de Déficit de Atenção/Hiperatividade nos RNMP/RNMBP não são bem conhecidas. Um modelo patogénico plausível é que o Déficit de Atenção/Hiperatividade seja um déficit primário na capacidade executiva. Resultados mostram que os prematuros têm menor fluência verbal, memória executiva e flexibilidade cognitiva [88].

A carga biológica na fisiopatologia de problemas comportamentais foi demonstrada num estudo desenvolvido por Conrad et al., que avaliou o comportamento de 49 RNEBP/RNMBP entre os 7 e 16 anos. Para tal, utilizaram um questionário de 30 itens, fornecido a pais e educadores, que analisou os componentes comportamentais de agressão, hiperatividade/déficit de atenção, depressão/ansiedade e estado de saúde física. Só a análise dos dados parentais mostrou défices significativos, tendo reportado problemas de atenção/hiperatividade e de depressão/ansiedade. Estes défices comportamentais mantiveram-se após análise estatística multivariada em que foi controlada a idade no momento do teste, o peso ao nascimento, o estatuto

socioeconómico e a capacidade cognitiva da criança. O único fator estatisticamente associado com déficit comportamental foi o PN, o que pressupõe fatores biológicos na fisiopatologia do problema. No entanto, não houve diferença estatística entre os resultados dos RNEBP e dos RNMBP, o que poderá ser explicado pelo pequeno tamanho da amostra [87].

Fatores biológicos e socioeconómicos foram identificados como causas de problemas comportamentais numa análise realizada no âmbito do estudo EPIPAGE [90]. Este trabalho avaliou o comportamento aos 3 anos de 1228 RNMP sem desordens neurológicas severas (como cegueira, surdez ou PC severa), relativamente ao comportamento de 447 RN de termo, tendo utilizado um questionário aplicado à população francesa (versão francesa do *Strengths and Difficulties Questionnaire*) de fácil execução pelos pais e que se correlaciona com o CBCL. O questionário era composto por 25 itens divididos em 5 escalas de 5 itens cada, que avaliam 5 tipos de comportamento: síndrome de Hiperatividade/Défice de Atenção, problemas de comportamento, sintomas emocionais, problemas inter-relacionais e problemas pró-sociais. Cada item foi pontuado com 0 (sem problemas), 1 (se correspondia moderadamente) e 2 (correspondia totalmente). Para cada tipo de comportamento, foram encontradas pontuações significativamente mais altas no grupo dos RNMBP. A prevalência de problemas globais do comportamento foi de 20% no grupo dos RNMBP e de 9% no grupo controlo (problema global do comportamento definido como uma pontuação ≥ 18.5). A prevalência de hiperatividade, sintomas emocionais e problemas comportamentais (definidos como uma pontuação ≥ 7), foi de 20%, 16% e 15%, no grupo dos RNMBP, respetivamente. No grupo controlo, 11% tiveram critérios de hiperatividade e 10% tiveram critérios de problemas comportamentais e sintomas emocionais. Problemas inter-relacionais e problemas pró-sociais (definidos com uma

pontuação ≥ 5) foram referidos em 14% (vs. 7% nos controlos) e em 15% (vs. 11% nos controlos) das crianças do grupo dos RNMBP, respetivamente. Entre o grupo dos RNMBP, as crianças nascidas com IG entre 24-28 semanas tiveram mais problemas globais do comportamento, comparativamente às nascidas com IG entre 29-32, embora não seja estatisticamente significativo. O único tipo de comportamento associado significativamente com a IG foram os problemas pró-sociais ($p = 0.05$). Após análise multivariada, fatores socioeconómicos (idade materna baixa, baixo nível de educação) e fatores biológicos (lesões cerebrais severas, como LPV e HPIV, hospitalização no último ano) foram associados com problemas comportamentais. Problemas do neurodesenvolvimento aos 3 anos (definidos como incapacidade de correr, lavar as mãos ou proferir frases de três palavras) foram significativamente associados a problemas globais do comportamento [90].

No entanto, não é claro se o grau de prematuridade é o responsável direto por problemas como a ansiedade e depressão na idade escolar, ou se estes resultam principalmente de outros fatores, como a baixa autoestima resultante de défices cognitivos e problemas sociais [59]. As crianças nascidas extremamente prematuras foram descritas como menos capazes de interagir e socializar que as crianças nascidas a termo e com menor autoestima na aceitação social, capacidade académica e capacidade física [91].

Apesar dos problemas comportamentais terem um substrato neurobiológico, é importante considerar fatores de risco ambientais, como a relação pais-criança ou o tipo e duração de tratamentos a que estas crianças estão sujeitas. Estes fatores podem modelar o comportamento, aumentando ou diminuindo o risco de problemas comportamentais [6].

Mais pesquisa é necessária para compreender totalmente a incidência, a natureza e a severidade dos problemas psicocomportamentais. Contudo, os dados recolhidos

apontam que os prematuros, especialmente os RNMBP/RNEBP estão em maior risco de problemas do comportamento, emocionais e sociais [13].

VIII - Qualidade de Vida

Segundo a Organização Mundial de Saúde, saúde é um estado de bem-estar físico, mental e social e não apenas a ausência de doença. Nesta perspectiva, cresceu o interesse na prática médica em medir a qualidade de vida relacionada com a saúde (QVRS) dos prematuros de forma a examinar o peso da morbidade, avaliar as consequências e determinar o custo-eficácia das intervenções. A definição de Qualidade de Vida não é universal, mas é um conceito multidimensional que engloba a subjetividade do indivíduo (baseado na sua percepção de saúde), mas também dados objetivos (o que o indivíduo pode ou não fazer). Alguns autores utilizam escalas genéricas de saúde na medição da QVRS que refletem o estado físico, emocional e social do indivíduo, enquanto outros utilizam medidas utilitárias, que refletem a preferência dos pacientes por um determinado estado de saúde ou por um determinado tratamento, relacionando em escalas quantitativas diversos cenários possíveis e variáveis, desde a saúde perfeita até a morte [92].

Na idade pré-escolar, a avaliação da QVRS é feita primariamente pelos pais, que apesar de necessária dada a idade da criança, é influenciada por sentimentos e expectativas. Contudo, os dados na literatura apontam que RNMBP têm piores resultados nos testes físicos, emocionais e sociais que a população padrão [92].

Um trabalho canadiano estudou a QVRS aos 42 meses em 50 crianças nascidas com <28 semanas, 201 entre 28-32 semanas e 393 crianças nascidas a termo. Para avaliar a QVRS foi avaliada pelo *Infant and Toddler Quality of Life Questionnaire*, que consiste num questionário de 103 itens que avalia oito categorias em crianças dos 2 meses aos 5 anos: capacidade física, crescimento e desenvolvimento, dor e desconforto, temperamento e humor, comportamento global, relacionamento com os outros, percepção

geral de saúde e mudança na saúde. Avalia ainda 5 categorias parentais: ansiedade e preocupação devido ao estado de saúde da criança, limitação no tempo disponível para as próprias necessidades, saúde mental, percepção geral de saúde e coesão familiar. As crianças nascidas com <28 semanas e entre 28-32 semanas de IG tiveram resultados semelhantes de QVRS. Contudo, o grupo das 28-32 semanas de IG, tiveram resultados significativamente inferiores em todas as categorias avaliadas que o grupo das crianças nascidas a termo [93].

Saigal et al, utilizando uma escala utilitária, reportou uma diminuição da QVRS de 156 crianças de 8 anos nascidas com muito baixo peso. Apenas 14% destas atingiram pontuações de QVRS máximas (QVRS entre 0 e 1, sendo 0 a morte e 1 o estado de saúde máxima), comparativamente a 50% dos controlos. O valor médio de QVRS nos RNMBP e nos controlos foi de 0.82 ± 0.21 e de $0.95 \pm 0,07$, respetivamente [94].

Na adolescência, os valores de QVRS obtidos a partir da informação parental é inferior à que os adolescentes fazem de si próprios. Apesar da autoavaliação poder ser considerada a mais importante, os pais têm uma perspetiva mais ampla e realista, pelo que a avaliação da QVRS deve ser obtida a partir da informação colhida dos pais e dos adolescentes [92]. Saigal et al. analisaram os resultados na adolescência, tendo reportado que os adolescentes RNMBP tinham maior número de capacidades afetadas, assim como mais severas e complexas limitações na cognição, função sensorial e autoestima em relação aos controlos. Diferenças significativas foram encontradas no QVRS entre os adolescentes RNMBP e os controlos (0,87 vs. 0,93). Porém, percentagens similares de adolescentes RNMBP e de controlos obtiveram uma pontuação de QVRS superior a 0,95 (71% vs. 73%) [95].

Na idade adulta não foram encontradas diferenças significativas na QVRS entre indivíduos nascidos prematuramente e de termo [92].

O efeito na QVRS da prematuridade aparenta diminuir ao longo da vida, o que possivelmente reflete questões como a fonte dos dados (criança vs. pais), o tipo de testes utilizados ou a adaptação natural do indivíduo a determinada situação ao longo do tempo.

IX - Melhorar o Prognóstico da Prematuridade

Avanços nos cuidados médicos aumentaram a sobrevivência de RNMP/RNEP, mas o risco de sequelas no neurodesenvolvimento mantém-se elevado. Com os avanços tecnológicos surgiu a noção que o tipo e forma de cuidados intensivos prestados poderiam desempenhar um papel ativo no prognóstico da criança. Surgem assim programas de saúde centrados no desenvolvimento, cuja filosofia central baseia-se na ideia que um ambiente calmo, controlado e não stressante na UCIN, se traduz numa melhoria do neurodesenvolvimento a longo prazo [96]. O mais conhecido destes programas é o *Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program* (NIDCAP). O NIDCAP é o Programa Individualizado de Avaliação e Cuidados Centrados no Desenvolvimento do RN que foi desenvolvido por Heidelise Als no início dos anos 80 como uma estratégia para responder a preocupações quanto ao impacto negativo do ambiente das UCIN nos RN prematuros. Para além dos fatores físicos (meio ambiente tranquilo), o NIDCAP centra-se na coordenação, estrutura e consistência dos cuidados, no posicionamento adequado do RN, no contacto pele-pele (método canguru) entre mãe e RN, na alimentação e conforto familiar [97].

Uma revisão da bibliografia existente até 2005, indica que os cuidados de saúde centrados no desenvolvimento demonstram benefícios limitados no neurodesenvolvimento de prematuros relativamente à incidência de patologias como a doença pulmonar crónica e a enterocolite necrosante. Paradoxalmente, reporta um aumento no tempo de internamento dos RN sujeitos a cuidados centrados no desenvolvimento. Os RN sujeitos ao NIDCAP mostraram melhorias muito limitadas no comportamento e capacidade neuromotora aos 5 anos de idade e nenhum acréscimo na

capacidade cognitiva. Devido aos estudos revistos serem constituídos por pequenas amostras, os autores alertam para a necessidade de mais ensaios nesta temática [98].

Um ensaio clínico desenvolvido entre 2000 e 2004, estudou o efeito de elementos básicos (cobertura da incubadora e posicionamento dos RN) dos cuidados centrados no desenvolvimento, no neurodesenvolvimento de RN de IG <32 semanas, aos 1 e 2 anos de idade. A taxa de mortalidade hospitalar entre os que receberam terapia de desenvolvimento foi superior aos que receberam cuidados padrão (13.2% vs. 9.1%). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas no crescimento, nos parâmetros neurológicos e no neurodesenvolvimento (IDM e IDP calculados pela escala de Bayley II) aos 2 anos entre as crianças que receberam terapia de desenvolvimento em relação aos controlos [99].

Apesar destes dados, alguns estudos reportam melhorias no ritmo cardíaco, nos ciclos do sono-vigília, na nutrição e crescimento de prematuros sujeitos ao NIDCAP [52].

O estudo da eficiência do NIDCAP é complexo, pois não se trata de uma terapia quantitativa, mas sim qualitativa. Os estudos devem incluir escalas de medida operacionais das características físicas e da qualidade dos cuidados prestados nas UCIN [63].

A terapia ocupacional é vista como uma ferramenta importante na melhoria do prognóstico psicomotor e cognitivo das crianças nascidas muito prematuramente. Um estudo prospetivo avaliou o efeito da terapia ocupacional em RNMBP. Um total de 126 crianças foi agrupado em pares, com base em fatores de risco identificados aos 3 meses de idade. Um dos grupos beneficiou de sessões semanais de 60 minutos entre os 6 e os 12 meses de idade, orientadas por um terapeuta experiente em integração sensorial e neurodesenvolvimento. O objetivo da terapia foi minimizar desordens sensoriais e motoras, e promover o controlo motor e a relação pais-criança. Não foram encontradas

melhorias significativas no neurodesenvolvimento aos 24 meses e aos 4 anos de idade entre o grupo que beneficiou de terapia ocupacional e os controles. Estes resultados podem ser explicados pela terapia ter sido demasiado curta ou pelos danos biológicos inerentes ao peso de nascimento tão baixo (*e.g.* PC, LPV) serem demasiado graves para a terapêutica ter efeitos relevantes [58].

Resultados mais promissores são descritos por McCornick MC que aponta uma melhoria nas capacidades cognitivas aos 3 anos de idade de RNBP que beneficiaram de educação em centro especializado e de sessões terapêuticas em casa de forma a fortalecer a relação pais-criança [100]. A relação pais-criança parece desempenhar um papel importante no neurodesenvolvimento. Um trabalho realizado em 152 prematuros de IG <32 ou peso nascimento <1250g, testou a sincronia entre pais-filhos e sua relação com o desenvolvimento cognitivo e comportamental. Aos 2 anos de idade, pais e filhos completaram uma tarefa conjunta estruturada e foram avaliados quanto à sincronia e quanto ao comportamento parental (afeto positivo, afeto negativo, sensibilidade, atitude facilitadora, intrusividade). Níveis mais altos de sincronia, afeto positivo e sensibilidade relacionaram-se com melhor desenvolvimento cognitivo e melhor competência emocional, enquanto afetos negativos relacionaram-se com maiores níveis de desistência, inibição e ansiedade [101].

Outro estudo comparou o neurodesenvolvimento de crianças provenientes de diferentes estratos socioeconómicos, desde os 7 meses até aos 36 meses de idade. Dos fatores analisados, aquele que mais se correlacionou com a capacidade intelectual da criança foi a quantidade de tempo de conversação entre pais-criança (e não a raça ou o estrato social), o que realça a importância dos pais de RNMP/RNMBP terem formação na forma de melhor interagir com os seus filhos [102].

Embora os efeitos da prematuridade e baixo PN possam aumentar o risco de problemas do desenvolvimento, comportamentais e sociais, estes efeitos podem ser reduzidos ao mínimo com suporte educacional, familiar e social. Os dois métodos mais usados passam por terapias baseadas na relação pais-criança, que melhoram os padrões de comportamento parentais (principalmente em famílias de baixo nível socioeconómico), mas não melhoram significativamente a capacidade cognitiva das crianças, e em programas de educação precoce. A terapêutica combinada dos dois métodos melhora problemas comportamentais, enquanto o seu efeito nos resultados académicos é ainda inconclusivo [59].

X - Prematuridade e Neurodesenvolvimento em Portugal

1 - O panorama da prematuridade em Portugal

A qualidade dos serviços dispensados à grávida, expressa nos indicadores de saúde perinatais e infantis, refletem o desenvolvimento de uma sociedade. Com a reorganização dos cuidados de saúde materno-infantis iniciada no início da década de noventa, houve uma redução marcada nas taxas de mortalidade materna, fetal tardia, neonatal precoce e infantil, bem como uma redução na taxa de gravidez sem vigilância médica ou de gravidez na adolescência [14]. A evolução da mortalidade perinatal em Portugal até 2009, segundo dados do Instituto Nacional de Estatística (INE) [103] é mostrada na **Figura 9**.

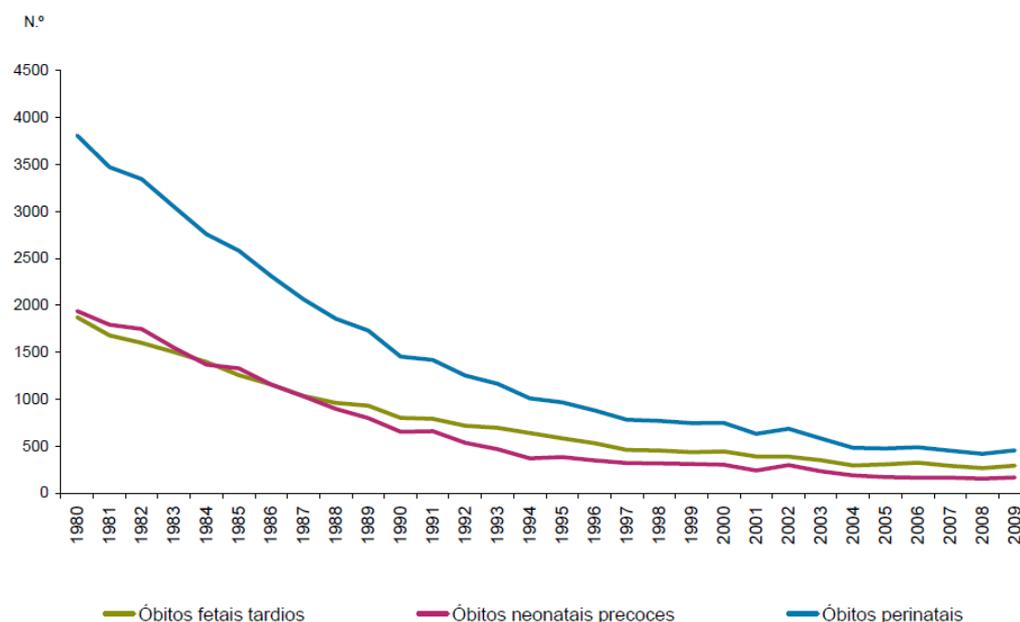


Figura 9 - Óbitos perinatais (fetais tardios e neonatais precoces), óbitos fetais tardios (com 28 semanas ou mais de IG) e óbitos neonatais precoces (com menos de 7 dias), Portugal, 1980-2009. Retirado de INE, Estatísticas Demográficas 2009 (2010).

No entanto, em 2009, morreram 165 RN com menos 7 dias de vida, sendo que 30.8% destes nasceram com <28 semanas de IG e 16,4% tinham IG entre 28 e 31 semanas. Em

relação aos óbitos neonatais tardios, o número total foi de 245, sendo que 36.7% destes nasceram com IG <28 semanas e 18.8% nasceram com IG entre 28 e 31 semanas [103]. Segundo dados do INE, em 2007, a prevalência de RN pretermo (IG <37 semanas) era de 9.3%. Entre os prematuros, 9.3% nasceram com IG entre 28-31 semanas e 2.9% com IG <28 semanas [104].

Dada a relevância da prematuridade nos índices de saúde, foi realizado um estudo multicêntrico que compilou os dados nacionais entre 1996 e 2000, intitulado “Nascer Prematuro em Portugal” [14]. Apesar dos dados não serem os mais recentes, é ainda um dos estudos mais completos na área, nomeadamente na temática dos RNMBP.

Este estudo revela que a prevalência de RNMBP aumentou de 0,81% em 1966 para 0.94% em 2000. A influência desta amostra na mortalidade neonatal precoce e na mortalidade neonatal, em 2000, foi de 45% e 43%, respetivamente. A doença pulmonar (englobando a Doença de Membranas Hialinas, pneumotórax, displasia broncopulmonar e hemorragia pulmonar), infeção e hemorragia do Sistema Nervoso Central, foram as causas de morte neonatal mais frequentes entre 1996 e 2000 [14].

Em 1996, a taxa de mortalidade de RNMBP era de 26,9%, tendo diminuído até 1998 e mantendo-se estável até 2000 (taxa de mortalidade de RNMBP de 19,6%). Também a mortalidade nos RNEBP (que representavam 20% dos RNMBP), decresceu de 50.4% em 1996 até 37.1% em 2000. Como fatores que influenciaram esta descida da mortalidade, os autores apontaram o aumento progressivo da administração de corticoesteróides pré-natais, o aumento do número de partos por cesariana e o aumento de transferências antenatais para hospitais de cuidados perinatais diferenciados [14].

2 - Estudo realizado na Maternidade Bissaya Barreto

A Maternidade de Bissaya Barreto (MBB) integra o Centro Hospitalar de Coimbra, EPE, e é um dos hospitais de apoio perinatal diferenciado da Região Centro. Alguns dados estatísticos referentes ao período de 2004-2009 da MBB estão sintetizados na

Tabela 8.

	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Total de partos/ano	3121	3101	3086	3189	3282	2977
Nascimentos / ano	3190	3156	3139	3251	3343	3022
RN <1500g	58	44	46	60	65	35
RN <1000g	14	7	14	16	21	10
IG <32s	66	58	48	61	82	39
Prematuros	397	326	313	314	333	270
% Prematuros	12,4	10,3	10,0	9,7	10,0	8,9
Internamentos UCIN	298	281	252	265	279	290
RN termo internado UCIN	99	110	99	105	98	137
Nados Vivos	3174	3149	3126	3235	3334	3015
M Fetal $\geq 500g$ (%)	5,02	2,22	4,14	4,92	2,69	2,32
M Neonatal $\geq 500g$ (%)	3,13	1,9	1,91	2,15	2,09	1,32
M Perinatal $\geq 500g$ (%)	8,15	4,12	6,05	7,07	4,78	3,64
M Fetal $\geq 1000g$ (%)	3,76	1,9	3,19	3,38	1,79	1,99
M Neonatal $\geq 1000g$ (%)	2,51	1,59	1,59	1,23	1,49	0,99
M Perinatal $\geq 1000g$ (%)	6,27	3,49	4,78	4,61	3,28	2,98

Tabela 8 – Informação estatística da Maternidade Bissaya Barreto (MBB) entre 2004 e 2009. RN – Recém-Nascido; IG- Idade Gestacional; UCIN – Unidade Cuidados Intensivos Neonatais; PNN – Período Neonatal; M- Mortalidade

Um trabalho desenvolvido nesta instituição por Resende C et al estudou 227 RN de IG <32 semanas ou peso de nascimento <1500g, nascidos entre 1 de janeiro de 2006 e 30 de abril de 2009 A IG média dos RN foi de 30 semanas, o peso médio ao nascimento de

1255g e 60% eram do sexo masculino. O objetivo deste estudo foi avaliar a sobrevivência e o neurodesenvolvimento destas crianças após os 24 meses de idade e relacioná-lo com fatores neonatais. Dos 227 RN, 194 foram clinicamente avaliados após os 24 meses de idade e 167 completaram a avaliação cognitiva e psicomotora através da aplicação das Escalas de *Griffiths* ou do teste *Schedule of Growing Skills II* [105].

O número de óbitos foi de 20 (8.81%), sendo que 16 (7.05%) ocorreram nos primeiros 28 dias de vida e 12 (5.27%) na primeira semana. A mortalidade foi maior nos RN de IG mais baixa, como observado na **Figura 10**.

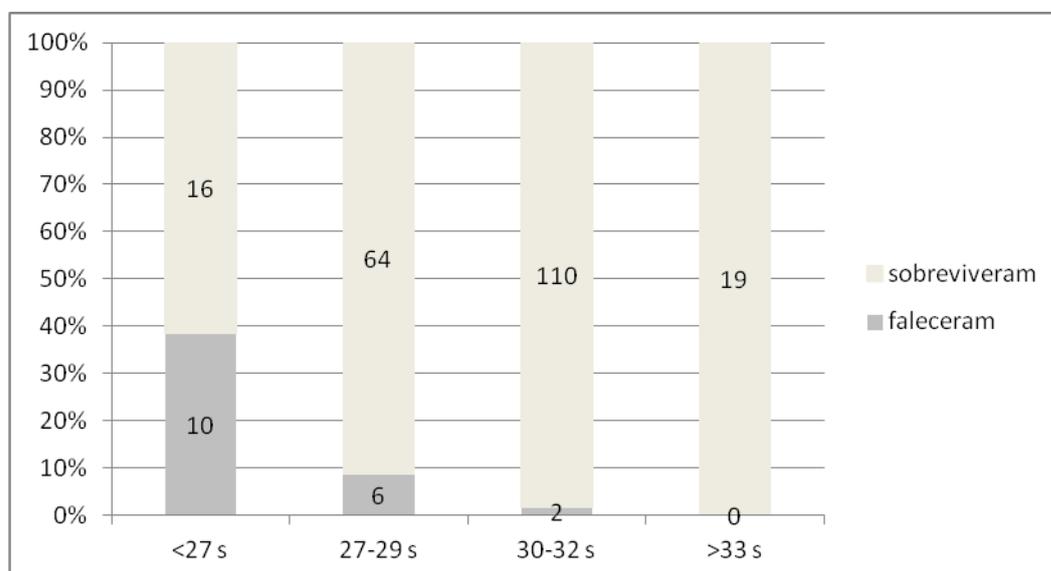


Figura 10 - Número de óbitos e sobreviventes por Idade Gestacional. Adaptado de Resende C et al. (2011)

Os fatores neonatais avaliados e sua relevância estatística no aparecimento de sequelas no neurodesenvolvimento podem ser visualizados na **Tabela 9**.

	<1000g N=55	1000-499g N=172	p
SSR/DMH	49 (89%)	66 (38%)	<0.001
Surfatante	39 (71%)	41 (24%)	<0.001
O2 aos 28d	18 (33%)	2 (1%)	<0.001
PCA	16 (29%)	8 (5%)	<0.001
Sépsis tardia	18 (33%)	31 (18%)	<0.019
ECN	7 (13%)	2 (1%)	<0.001
ROP >3	1 (2%)	0	-
HPIV ≥ 3	6 (11%)	7 (4%)	0.06
LPV ≥ 2	2 (4%)	4 (2%)	0.06
Corticosteróides antenatais	85%		Desconhecido

Tabela 9 - Fatores neonatais avaliados e sua relevância estatística no aparecimento de sequelas. SSR- Síndrome de Stress Respiratório; PCA - Persistência do Canal Arterial; ECN - Enterocolite Necrosante; ROP - Retinopatia da Prematuridade; HPIV - Hemorragia Peri-Intraventricular; LPV - Leucomalácia Periventricular. Adaptado de Resende C e tal. (2011).

Relativamente aos défices visuais, em apenas 1 RN foi diagnosticado ROP grave. Foram detetados 6 casos de estrabismo e 4 de erros de refração. Em relação aos défices auditivos, 2% das crianças necessitaram de prótese auditiva. Não foram detetados casos de surdez completa bilateral e em apenas 1 RN foi detetada surdez unilateral, embora 2 RN necessitassem de prótese auditiva. No entanto, em 75% das crianças foi diagnosticado défice auditivo ligeiro [105].

Em relação às sequelas psicomotoras, PC foi diagnosticada em 9 crianças (4,64%). A IG média ao nascimento e o peso médio de nascimento das crianças com PC foi de 30 semanas e 1245g, respetivamente, sendo que 67% eram do sexo masculino. Os únicos fatores de risco neonatais estatisticamente significativos para PC foram a HPIV grau ≥3 e a LPV grau ≥2 (P <0.001) [105].

Relativamente à avaliação cognitiva e psicomotora, o Quociente de Desenvolvimento (QD) médio foi de 92 (resultado padrão = 100), obtido a uma idade média de 32 meses de IC. 89% das crianças obtiveram resultados >81, 5% entre 70-81 e 6% <70. Os fatores neonatais com significância estatística nos resultados do QD foram o peso de nascimento ($p = 0.04$), a LPV grau ≥ 2 ($p = 0.04$) e a sépsis tardia ($p = 0.02$) [105].

Os resultados foram agrupados segundo critérios de gravidade em sequelas severas, graves e ligeiras (**Tabela 10**).

Sequela	Características
Severa	PC sem auto-mobilidade QD <70 Perda auditiva profunda Cegueira
Moderada	PC com auto-mobilidade QD = 70-81 Perda auditiva corrigida Visão diminuída
Ligeira	Diminuição funcional mínima Problemas de linguagem Perda auditiva ligeira Estrabismo, erro refrativo

Tabela 10 - Graus de gravidade das sequelas e suas características. PC – Paralisia Cerebral; QD – Quociente de Desenvolvimento. Adaptado de Resende C e tal. (2011).

Das 194 crianças analisadas clinicamente, 10 (5.15%) apresentaram sequelas severas e 9 (4.64%) sequelas moderadas. A severidade das sequelas de acordo com a IG está representada na **Figura 11**.

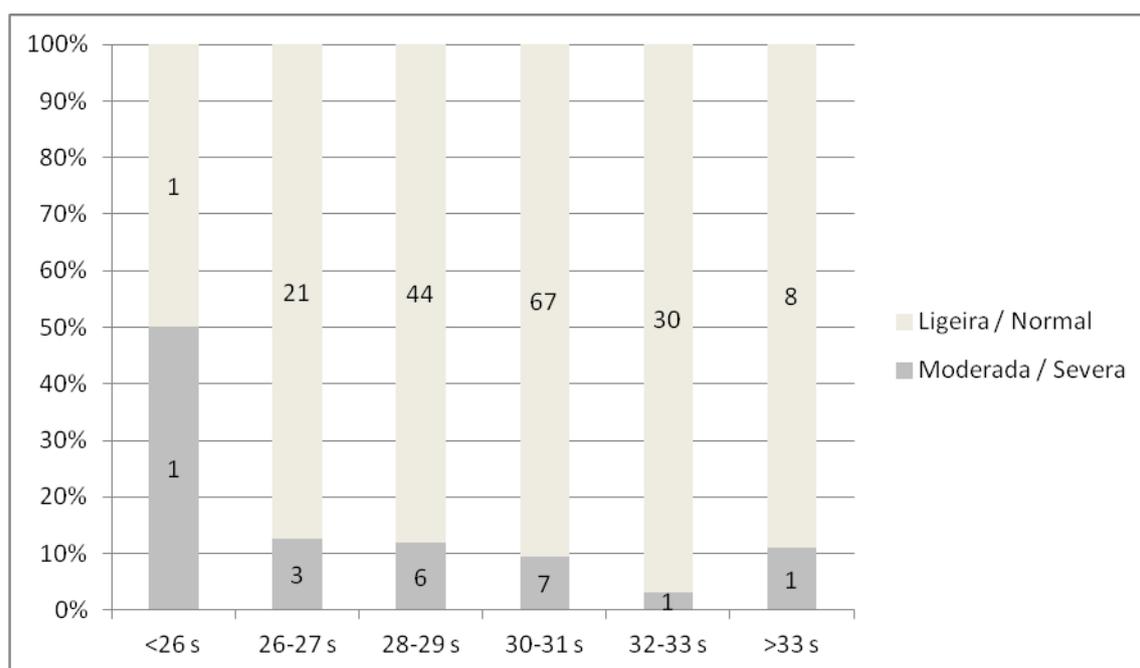


Figura 11 – Severidade das sequelas aos 24 meses de acordo com a Idade Gestacional. s – semanas. Adaptado de Resende C e tal. (2011).

Contudo, a IG não foi fator estatisticamente significativo para o aparecimento de sequelas moderadas e graves. Os fatores relacionados com sequelas moderadas e graves foram o peso médio de nascimento entre 1001g-1102g ($P = 0.018$), a LPV ≥ 2 ($P = 0.002$) e a sépsis tardia ($p = 0.005$) [105].

Resumindo, neste estudo realizado na MBB, a sobrevivência foi de 91.19%, sendo que 5.15% sofreram sequelas graves. Como aspectos negativos do estudo, destacam-se a ausência de grupo de referência, o pequeno número de crianças com sequelas moderadas e graves de forma a retirar conclusões significativas e a ausência de análise estatística multivariada.

Os resultados obtidos podem ser comparados, entre certos limites, com a literatura internacional. Um estudo multicêntrico realizado em França, teve por base uma população de 547 RNMP nascidos em 1997 [12]. Foram avaliados clinicamente aos 2 anos de idade corrigida 461 crianças (84.4%), tendo 380 (69.6%) sido avaliadas quanto

ao neurodesenvolvimento psicomotor e cognitivo. A IG média foi de 29.9 semanas (vs. 30 no estudo da MBB) e o peso médio de nascimento de 1378g (vs. 1255 na MBB). Neste estudo, a sobrevivência foi de 86.6% (vs. 91.19% na MBB), sendo que a sobrevivência para RN de IG de 24-26 semanas foi de 58.7% (sobrevivência para RN de IG <27 semanas na MBB foi de 62.5%). Relativamente a sequelas neurosensoriais, 0.2% tinham cegueira total (vs. 0% na MBB) e 0.8% necessitaram de prótese auditiva (vs. 1.03% na MBB). Em 9% das crianças foi detetada PC (vs. 4.64% na MBB) [12].

O valor médio de QD (obtido pela escala de *Brunet-Lézine*) no estudo francês foi de 94 ± 11 (vs. 92 na MBB). Os fatores que após análise multivariada se relacionaram mais fortemente ($p < 0.01$) com o valor de QD foram o sexo masculino, a presença de alterações na ECO TF, a necessidade de ventilação mecânica e o nível ocupacional dos pais (comparação não aplicável com a MBB).

Os resultados entre os dois estudos são muito semelhantes, notando-se uma maior sobrevivência no trabalho realizado na MBB, assim como menor prevalência de PC. Contudo, existem diferenças nos dois estudos que não permitem uma comparação direta. O estudo realizado em França recolheu dados de várias instituições com níveis de diferenciação diversos, enquanto os dados do estudo da MBB se referem apenas a doentes nascidos numa única instituição de cuidados perinatais diferenciados. Os objetivos dos dois trabalhos também eram diferentes, uma vez que o estudo da MBB procurou identificar os fatores neonatais relacionados com sequelas, enquanto o estudo realizado em França procurou identificar os fatores relacionados com QD. A escala de avaliação do QD foi diferente entre os dois estudos.

Será importante continuar o *follow-up* das crianças que participaram neste estudo, de forma a aferir o seu desempenho escolar e comportamental. Deste modo, poderão ser

discutidos os programas de acompanhamento de crianças muito prematuras existentes em Portugal e compará-los com os de outros países.

XI - Conclusão

Novas técnicas médicas levaram a um aumento da sobrevivência dos RNMP/RNMBP, grupos de risco para problemas do neurodesenvolvimento, como PC, DCD, lesões auditivas e visuais, problemas cognitivos e comportamentais.

A prevalência de PC decresce significativamente com o aumento da IG, sendo de 14.6% para prematuros nascidos com 22-27 semanas de IG, 6.2% para 28-31 semanas e de 0.1% para RN de termo. A prevalência aumentou no início da década de 90, derivada do aumento da sobrevivência e do uso alargado de corticosteroides pós-natais, tendo diminuído nos anos mais recentes fruto de melhores cuidados médicos. A maior prevalência de PC nos RNMP/RNMBP é causada principalmente pela maior prevalência de lesões cerebrais (LPV, HPIV) a que estão sujeitos. A comparação entre diferentes estudos é dificultada pela ausência de um sistema internacional objetivo de classificação da PC e sua severidade, sendo urgente a sua criação.

A DCD descreve um conceito que engloba descoordenação motora, dificuldades no controlo postural, défices na perceção sensório-motora e dificuldades motoras de aprendizagem. A sua prevalência varia de 9.1% a 51% (vs. 5% a 6% na população geral). A causa fisiopatológica é desconhecida, mas as crianças com DCD parecem utilizar circuitos neuronais distintos das outras na resolução de tarefas motoras, utilizando um maior número de áreas cerebrais, nomeadamente áreas envolvidas em interpretação sensorial e processamento viso-espacial. A avaliação da DCD aos 3-5 anos é preditiva de desordem na idade escolar, sendo que as capacidades sensório-motoras podem ser melhoradas por estratégias de ensino específicas. O objetivo é impedir que a DCD seja agravada por problemas de adaptação social e baixa autoestima.

Os RNMP/RNMBP têm maior número de lesões visuais. A ROP é a lesão mais frequente e a maior causa de cegueira nos países desenvolvidos. A IG é o fator de risco mais importante para ROP, sendo que o risco de desenvolver ROP decresce 50% por cada semana a mais de IG. RNMP/RNMBP têm ainda maior prevalência de outros problemas visuais, como estrabismo, erros de refração e mesmo cegueira.

A prevalência de lesões auditivas também varia inversamente com a IG. Os fatores de risco para lesão auditiva são: hipóxia, hiperbilirrubinemia severa, ruído nas incubadoras, infecção por citomegalovírus e terapêutica com fármacos ototóxicos.

Os efeitos a longo prazo de lesões auditivas e visuais englobam problemas na comunicação, cognitivos e comportamentais, problemas de adaptação social e piores resultados acadêmicos, pelo que o diagnóstico precoce destas patologias é essencial.

O déficit cognitivo, definido de forma simples como um QI <70 é a desordem severa mais comum em prematuros. Em todas as idades de avaliação (idade pré-escolar, escolar, adolescência e idade adulta), a prematuridade foi associada com maior prevalência de problemas cognitivos, sendo que quanto menor a IG, piores resultados de QI obtidos. Na idade escolar foi demonstrada uma proporcionalidade direta entre a IG e o QI, decrescendo o QI 1.5 a 2 pontos por cada semana de IG abaixo das 33 semanas.

Os fatores de risco associados com déficit cognitivo são a DPC, HPIV, ROP, sépsis, RPM, RCIU, não administração de corticosteroides antenatais, terapêutica com corticosteroides pós-natais, sexo masculino e raça afro-caribeano. Para além dos fatores biológicos, fatores socioeconómicos como níveis educacionais baixos e baixo nível socioeconómico, foram associados a défices cognitivos. Apesar do conhecimento destes fatores, não tem havido uma melhoria nos resultados nos anos mais recentes, o que indica que o esforço se deve centrar principalmente na prevenção do parto prematuro.

Os resultados nos testes cognitivos não são estáveis ao longo do tempo. Alguns trabalhos mostram uma deterioração da cognição com o crescimento, o que traduz a presença de lesões cognitivas só detetáveis em idades posteriores, quando as exigências académicas são maiores. Outros trabalhos mostram uma melhoria nos resultados, o que indica que o processo de aquisições cognitivas é contínuo e que uma avaliação negativa nos primeiros anos pode ser recuperada.

RNMP/RNMBP têm maiores problemas comportamentais que os RN de termo, sendo que o Défice de Atenção/Hiperatividade é o mais prevalente. Na sua génese estão fatores biológicos (como um défice primário na função executiva), que são modelados por fatores socioeconómicos.

A qualidade de vida medida pelo QVRS é inferior nos RNMP/RNMBP nas idades mais precoces, quando a avaliação é feita pelos pais. Na idade adulta, não há diferenças na QVRS. O efeito da prematuridade na QVRS decresce ao longo da vida, o que reflete questões como o método de recolha dos dados (pais vs. criança), o tipo de testes utilizados e a adaptação do indivíduo ao seu ambiente.

Programas como o NIDCAP têm um efeito limitado na melhoria do prognóstico dos RNMP/RNMBP. No entanto, estratégias que combinem uma melhor relação pais-criança e programas de intervenção precoce na educação podem reduzir ao mínimo o impacto da prematuridade no neurodesenvolvimento.

Em Portugal, tal como sucedido em outros países desenvolvidos, houve um aumento da sobrevivência dos RNMP/RNMBP nos anos recentes. Também os resultados obtidos no trabalho desenvolvido na MBB em crianças aos 2 anos de idade são comparáveis aos da bibliografia internacional. Contudo, não existem em Portugal estudos publicados de *follow-up* a longo prazo de RNMP/RNMBP. Este tipo de *follow-up* é essencial para

averiguar e otimizar a eficácia dos programas de seguimento já existentes e possivelmente alargá-los a idades posteriores.

Existam dificuldades no estudo do neurodesenvolvimento dos RNMP/RNMBP inerentes à ausência de um padrão na metodologia dos diferentes autores. Diferentes *cut-offs* de IG ou PN são utilizados, assim como o grau de severidade de uma lesão varia de estudo para estudo. Outro problema é a utilização de variadíssimos testes de avaliação, que impede a correta comparação entre os estudos.

O conhecimento destes limites deve conduzir a maior investigação no efeito da prematuridade no neurodesenvolvimento, de forma a sustentar futuras opções terapêuticas que melhorem o prognóstico dos RNMP/RNMBP. Essas opções passarão por programas de avaliação multidisciplinar constituídas por profissionais de diversas áreas, como neonatologistas, neuropediatras, fisiatras, fisioterapeutas, psicólogos e assistentes sociais. Os RNMP e os RNMBP deverão ser referenciados para programas protocolados que por um lado evitem a perda de crianças no *follow-up*, e que por outro lado permitam a avaliação do seu neurodesenvolvimento não só no primeiro ano de vida, mas também ao longo do seu desenvolvimento, principalmente quando iniciam o percurso académico. Os programas de *follow-up* devem englobar todos os RNMP/RNMBP e serem uniformizados a nível nacional, com avaliação básica e especializada em consultas e centros de neurodesenvolvimento, quando necessário. Estes programas devem ser acessíveis a toda a população e capazes de avaliar os resultados de intervenções neonatais, estabelecendo uma correlação com o prognóstico destas crianças. O elevado custo destes programas pode ser justificável pelo benefício inerente ao diagnóstico e intervenção precoces [106].

Bibliografia

- [1] Wilson-Costello D. Is there evidence that long-term outcomes have improved with intensive care? *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007 Oct;12(5):344-54.
- [2] Neubauer AP, Voss W, Kattner E. Outcome of extremely low birth weight survivors at school age: the influence of perinatal parameters on neurodevelopment. *Eur J Pediatr.* 2008 Jan;167(1):87-95.
- [3] Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2007 Feb;196(2):147 e1-8.
- [4] Allen MC. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants. *Curr Opin Neurol.* 2008 Apr;21(2):123-8.
- [5] Colvin M, McGuire W, Fowlie PW. Neurodevelopmental outcomes after preterm birth. *BMJ.* 2004 Dec 11;329(7479):1390-3.
- [6] Arpino C, Compagnone E, Montanaro ML, Cacciatore D, De Luca A, Cerulli A, et al. Preterm birth and neurodevelopmental outcome: a review. *Childs Nerv Syst.* 2010 Sep;26(9):1139-49.
- [7] Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson AR. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. *N Engl J Med.* 2000 Aug 10;343(6):378-84.
- [8] Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, Siner B, Taylor G, Schluchter M, et al. Improved neurodevelopmental outcomes for extremely low birth weight infants in 2000-2002. *Pediatrics.* 2007 Jan;119(1):37-45.
- [9] Hintz SR, Kendrick DE, Wilson-Costello DE, Das A, Bell EF, Vohr BR, et al. Early-childhood neurodevelopmental outcomes are not improving for infants born at <25 weeks' gestational age. *Pediatrics.* 2011 Jan;127(1):62-70.
- [10] Johnson S. Cognitive and behavioural outcomes following very preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007 Oct;12(5):363-73.
- [11] Wolke D, Meyer R. Cognitive status, language attainment, and prereading skills of 6-year-old very preterm children and their peers: the Bavarian Longitudinal Study. *Dev Med Child Neurol.* 1999 Feb;41(2):94-109.
- [12] Fily A, Pierrat V, Delporte V, Breart G, Truffert P. Factors associated with neurodevelopmental outcome at 2 years after very preterm birth: the population-based Nord-Pas-de-Calais EPIPAGE cohort. *Pediatrics.* 2006 Feb;117(2):357-66.
- [13] Anderson PJ, Doyle LW. Cognitive and educational deficits in children born extremely preterm. *Semin Perinatol.* 2008 Feb;32(1):51-8.

- [14] Equipa integrante do Grupo Nacional do Registo do Recém-Nascido de Muito Baixo Peso coordenado pela Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria. *Nascer Prematuro em Portugal - estudo multicêntrico nacional 1996-2000*. 2002.
- [15] Chiswick M. Infants of borderline viability: ethical and clinical considerations. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2008 Feb;13(1):8-15.
- [16] Nadia Badawi LW, Beverly Petterson, Eve Blair, Jamie Slee, Eric Haan, Fiona Stanley. What constitutes cerebral palsy? *Developmental Medicine and Child Neurology*. 1998;40:520-7
- [17] Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. *Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE)*. *Dev Med Child Neurol*. 2000 Dec;42(12):816-24.
- [18] Sociedade Portuguesa de Pediatria. Unidade de Vigilância Pediátrica. Relatores e Coordenadores do Programa de Vigilância Nacional da Paralisia Cerebral aos 5 anos de Idade. *Paralisia Cerebral aos 5 anos de Idade em Portugal: Crianças com Paralisia Cerebral nascidas em 2001*. 2009.
- [19] Robertson CM, Watt MJ, Dinu IA. Outcomes for the extremely premature infant: what is new? And where are we going? *Pediatr Neurol*. 2009 Mar;40(3):189-96.
- [20] Himpens E, Van den Broeck C, Oostra A, Calders P, Vanhaesebrouck P. Prevalence, type, distribution, and severity of cerebral palsy in relation to gestational age: a meta-analytic review. *Dev Med Child Neurol*. 2008 May;50(5):334-40.
- [21] Milligan DW. Outcomes of children born very preterm in Europe. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2010 Jul;95(4):F234-40.
- [22] Himmelmann K, Hagberg G, Beckung E, Hagberg B, Uvebrant P. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. IX. Prevalence and origin in the birth-year period 1995-1998. *Acta Paediatr*. 2005 Mar;94(3):287-94.
- [23] Dolk H, Parkes J, Hill N. Trends in the prevalence of cerebral palsy in Northern Ireland, 1981-1997. *Dev Med Child Neurol*. 2006 Jun;48(6):406-12; discussion 5.
- [24] Barrington KJ. The adverse neuro-developmental effects of postnatal steroids in the preterm infant: a systematic review of RCTs. *BMC Pediatr*. 2001;1:1.
- [25] Platt MJ, Cans C, Johnson A, Surman G, Topp M, Torrioli MG, et al. Trends in cerebral palsy among infants of very low birthweight (<1500 g) or born prematurely (<32 weeks) in 16 European centres: a database study. *Lancet*. 2007 Jan 6;369(9555):43-50.
- [26] Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med*. 2005 Jan 6;352(1):9-19.

- [27] Nongena P, Ederies A, Azzopardi DV, Edwards AD. Confidence in the prediction of neurodevelopmental outcome by cranial ultrasound and MRI in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010 Nov;95(6):F388-90.
- [28] Volpe JJ. *Neurology of the Newborn.* 4th edition. Philadelphia: Ed. WB Saunders; 2001:428-493.
- [29] Barkehall-Thomas A, Woodward L, Wallace EM. Maternal and neonatal outcomes in 54 triplet pregnancies managed in an Australian tertiary centre. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2004 Jun;44(3):222-7.
- [30] Mirmiran M, Barnes PD, Keller K, Constantinou JC, Fleisher BE, Hintz SR, et al. Neonatal brain magnetic resonance imaging before discharge is better than serial cranial ultrasound in predicting cerebral palsy in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics.* 2004 Oct;114(4):992-8.
- [31] De Vries LS, Groenendaal F, van Haastert IC, Eken P, Rademaker KJ, Meiners LC. Asymmetrical myelination of the posterior limb of the internal capsule in infants with periventricular haemorrhagic infarction: an early predictor of hemiplegia. *Neuropediatrics.* 1999 Dec;30(6):314-9.
- [32] World Health Organization. *The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines.* Geneve, 1993.
- [33] Association AP. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders.* In: Association AP, ed. 4 ed. Washington 1994.
- [34] Inder TE, Anderson NJ, Spencer C, Wells S, Volpe JJ. White matter injury in the premature infant: a comparison between serial cranial sonographic and MR findings at term. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003 May;24(5):805-9.
- [35] Zwicker JG, Missiuna C, Boyd LA. Neural correlates of developmental coordination disorder: a review of hypotheses. *J Child Neurol.* 2009 Oct;24(10):1273-81.
- [36] Davis NM, Ford GW, Anderson PJ, Doyle LW. Developmental coordination disorder at 8 years of age in a regional cohort of extremely-low-birthweight or very preterm infants. *Dev Med Child Neurol.* 2007 May;49(5):325-30.
- [37] Cummins A, Piek JP, Dyck MJ. Motor coordination, empathy, and social behaviour in school-aged children. *Dev Med Child Neurol.* 2005 Jul;47(7):437-42.
- [38] Goyen TA, Lui K. Developmental coordination disorder in "apparently normal" schoolchildren born extremely preterm. *Arch Dis Child.* 2009 Apr;94(4):298-302.
- [39] Msall ME. Optimizing neuromotor outcomes among very preterm, very low-birth-weight infants. *JAMA.* 2009 Nov 25;302(20):2257-8.

- [40] Dammann O, Brinkhaus MJ, Bartels DB, Dordelmann M, Dressler F, Kerk J, et al. Immaturity, perinatal inflammation, and retinopathy of prematurity: a multi-hit hypothesis. *Early Hum Dev.* 2009 May;85(5):325-9.
- [41] Chen J, Smith LE. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis.* 2007;10(2):133-40.
- [42] The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol.* 2005 Jul;123(7):991-9.
- [43] Rijken M, Stoelhorst GM, Martens SE, van Zwieten PH, Brand R, Wit JM, et al. Mortality and neurologic, mental, and psychomotor development at 2 years in infants born less than 27 weeks' gestation: the Leiden follow-up project on prematurity. *Pediatrics.* 2003 Aug;112(2):351-8.
- [44] Austeng D, Kallen KB, Ewald UW, Jakobsson PG, Holmstrom GE. Incidence of retinopathy of prematurity in infants born before 27 weeks' gestation in Sweden. *Arch Ophthalmol.* 2009 Oct;127(10):1315-9.
- [45] Good WV, Hardy RJ, Dobson V, Palmer EA, Phelps DL, Quintos M, et al. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Pediatrics.* 2005 Jul;116(1):15-23.
- [46] Leversen KT, Sommerfelt K, Ronnestad A, Kaaresen PI, Farstad T, Skranes J, et al. Prediction of neurodevelopmental and sensory outcome at 5 years in Norwegian children born extremely preterm. *Pediatrics.* 2011 Mar;127(3):e630-8.
- [47] Larroque B, Ancel PY, Marret S, Marchand L, Andre M, Arnaud C, et al. Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. *Lancet.* 2008 Mar 8;371(9615):813-20.
- [48] O'Connor AR, Stephenson TJ, Johnson A, Tobin MJ, Ratib S, Moseley M, et al. Visual function in low birthweight children. *Br J Ophthalmol.* 2004 Sep;88(9):1149-53.
- [49] Gifford KA, Holmes MG, Bernstein HH. Hearing loss in children. *Pediatr Rev.* 2009 Jun;30(6):207-15; quiz 16.
- [50] Schendel D, Bhasin TK. Birth weight and gestational age characteristics of children with autism, including a comparison with other developmental disabilities. *Pediatrics.* 2008 Jun;121(6):1155-64.
- [51] Cristobal R, Oghalai JS. Hearing loss in children with very low birth weight: current review of epidemiology and pathophysiology. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008 Nov;93(6):F462-8.
- [52] Watson A. Understanding neurodevelopmental outcomes of prematurity: education priorities for NICU parents. *Adv Neonatal Care.* 2010 Aug;10(4):188-93; quiz 94-5.

- [53] Baron ID. *Neuropsychological Evaluation of the Child*. Oxford University Press, Inc. Oxford, New York. 2004. pag 108-127.
- [54] Kiechl-Kohlendorfer U, Ralser E, Pupp Peglow U, Reiter G, Trawogger R. Adverse neurodevelopmental outcome in preterm infants: risk factor profiles for different gestational ages. *Acta Paediatr*. 2009 May;98(5):792-6.
- [55] Kadri H, Mawla AA, Kazah J. The incidence, timing, and predisposing factors of germinal matrix and intraventricular hemorrhage (GMH/IVH) in preterm neonates. *Childs Nerv Syst*. 2006 Sep;22(9):1086-90.
- [56] Ment LR, Vohr B, Allan W, Katz KH, Schneider KC, Westerveld M, et al. Change in cognitive function over time in very low-birth-weight infants. *JAMA*. 2003 Feb 12;289(6):705-11.
- [57] Foix-L'Heliass L, Marret S, Ancel PY, Marchand L, Arnaud C, Fresson J, et al. Impact of the use of antenatal corticosteroids on mortality, cerebral lesions and 5-year neurodevelopmental outcomes of very preterm infants: the EPIPAGE cohort study. *BJOG*. 2008 Jan;115(2):275-82.
- [58] Salokorpi T, Rautio T, Kajantie E, Von Wendt L. Is early occupational therapy in extremely preterm infants of benefit in the long run? *Pediatr Rehabil*. 2002 Apr-Jun;5(2):91-8.
- [59] Msall ME, Park JJ. The spectrum of behavioral outcomes after extreme prematurity: regulatory, attention, social, and adaptive dimensions. *Semin Perinatol*. 2008 Feb;32(1):42-50.
- [60] Vohr BR, Wright LL, Poole WK, McDonald SA. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants <32 weeks' gestation between 1993 and 1998. *Pediatrics*. 2005 Sep;116(3):635-43.
- [61] Hintz SR, Kendrick DE, Vohr BR, Kenneth Poole W, Higgins RD, Nichd Neonatal Research N. Gender differences in neurodevelopmental outcomes among extremely preterm, extremely-low-birthweight infants. *Acta Paediatr*. 2006 Oct;95(10):1239-48.
- [62] Spinillo A, Montanari L, Gardella B, Roccio M, Stronati M, Fazzi E. Infant sex, obstetric risk factors, and 2-year neurodevelopmental outcome among preterm infants. *Dev Med Child Neurol*. 2009 Jul;51(7):518-25.
- [63] Als H. NIDCAP: testing the effectiveness of a relationship-based comprehensive intervention. *Pediatrics*. 2009 Oct;124(4):1208-10.
- [64] Wickremasinghe AC, Hartman TK, Voigt RG, Katusic SK, Weaver AL, Colby CE, et al. Evaluation of the ability of neurobiological, neurodevelopmental and socio-economic variables to predict cognitive outcome in premature infants. *Child Care Health Dev*. 2011 Jul 6.

- [65] Charkaluk ML, Truffert P, Fily A, Ancel PY, Pierrat V. Neurodevelopment of children born very preterm and free of severe disabilities: the Nord-Pas de Calais Epipage cohort study. *Acta Paediatr.* 2010 May;99(5):684-9.
- [66] Schirmer CR, Portuguese MW, Nunes ML. Clinical assessment of language development in children at age 3 years that were born preterm. *Arq Neuropsiquiatr.* 2006 Dec;64(4):926-31.
- [67] Hintz SR, Kendrick DE, Wilson-Costello DE, Das A, Bell EF, Vohr BR, et al. Early-childhood neurodevelopmental outcomes are not improving for infants born at <25 weeks' gestational age. *Pediatrics.* 2011 Jan;127(1):62-70.
- [68] Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJ. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *JAMA.* 2002 Aug 14;288(6):728-37.
- [69] Sampath V, Bowen J, Gibson F. Risk factors for adverse neurodevelopment in extremely low birth weight infants with normal neonatal cranial ultrasound. *J Perinatol.* 2005 Mar;25(3):210-5.
- [70] Brevaut-Malaty V, Busuttill M, Einaudi MA, Monnier AS, D'Ercole C, Gire C. Longitudinal follow-up of a cohort of 350 singleton infants born at less than 32 weeks of amenorrhea: neurocognitive screening, academic outcome, and perinatal factors. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology.* 2010 May;150(1):13-8.
- [71] Casey PH, Whiteside-Mansell L, Barrett K, Bradley RH, Gargus R. Impact of prenatal and/or postnatal growth problems in low birth weight preterm infants on school-age outcomes: an 8-year longitudinal evaluation. *Pediatrics.* 2006 Sep;118(3):1078-86.
- [72] Roberts G, Anderson PJ, Doyle LW. The stability of the diagnosis of developmental disability between ages 2 and 8 in a geographic cohort of very preterm children born in 1997. *Arch Dis Child.* 2010 Oct;95(10):786-90.
- [73] Hack M, Taylor HG, Drotar D, Schluchter M, Cartar L, Wilson-Costello D, et al. Poor predictive validity of the Bayley Scales of Infant Development for cognitive function of extremely low birth weight children at school age. *Pediatrics.* 2005 Aug;116(2):333-41.
- [74] Doyle LW, Casalaz D. Outcome at 14 years of extremely low birthweight infants: a regional study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001 Nov;85(3):F159-64.
- [75] Hack M, Taylor HG, Klein N, Mercuri-Minich N. Functional limitations and special health care needs of 10- to 14-year-old children weighing less than 750 grams at birth. *Pediatrics.* 2000 Sep;106(3):554-60.
- [76] Roth S, Wyatt J, Baudin J, Townsend J, Rifkin L, Rushe T, et al. Neurodevelopmental status at 1 year predicts neuropsychiatric outcome at 14-15 years of age in very preterm infants. *Early Hum Dev.* 2001 Dec;65(2):81-9.

- [77] O'Brien F, Roth S, Stewart A, Rifkin L, Rushe T, Wyatt J. The neurodevelopmental progress of infants less than 33 weeks into adolescence. *Arch Dis Child*. 2004 Mar;89(3):207-11.
- [78] D'Angio CT, Sinkin RA, Stevens TP, Landfish NK, Merzbach JL, Ryan RM, et al. Longitudinal, 15-year follow-up of children born at less than 29 weeks' gestation after introduction of surfactant therapy into a region: neurologic, cognitive, and educational outcomes. *Pediatrics*. 2002 Dec;110(6):1094-102.
- [79] Doyle LW, Anderson PJ. Adult outcome of extremely preterm infants. *Pediatrics*. 2010 Aug;126(2):342-51.
- [80] Hack M, Flannery DJ, Schluchter M, Cartar L, Borawski E, Klein N. Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 2002 Jan 17;346(3):149-57.
- [81] Hille ET, Weisglas-Kuperus N, van Goudoever JB, Jacobusse GW, Ens-Dokkum MH, de Groot L, et al. Functional outcomes and participation in young adulthood for very preterm and very low birth weight infants: the Dutch Project on Preterm and Small for Gestational Age Infants at 19 years of age. *Pediatrics*. 2007 Sep;120(3):e587-95.
- [82] Marret S, Ancel PY, Marpeau L, Marchand L, Pierrat V, Larroque B, et al. Neonatal and 5-year outcomes after birth at 30-34 weeks of gestation. *Obstet Gynecol*. 2007 Jul;110(1):72-80.
- [83] Mikkola K, Ritari N, Tommiska V, Salokorpi T, Lehtonen L, Tammela O, et al. 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 Dec;116(6):1391-400.
- [84] Hack M, Taylor HG, Drotar D, Schluchter M, Cartar L, Andreias L, et al. Chronic conditions, functional limitations, and special health care needs of school-aged children born with extremely low-birth-weight in the 1990s. *JAMA*. 2005 Jul 20;294(3):318-25.
- [85] Stephens BE, Vohr BR. Neurodevelopmental outcome of the premature infant. *Pediatric clinics of North America*. 2009 Jun;56(3):631-46, Table of Contents.
- [86] Achenbach TM. *Manual for the Child Behavior Checklist/4-18 and 1991 Profile*. Burlington, VT: University of Vermont, Department of Psychiatry; 1991.
- [87] Conrad AL, Richman L, Lindgren S, Nopoulos P. Biological and environmental predictors of behavioral sequelae in children born preterm. *Pediatrics*. 2010 Jan;125(1):e83-9.
- [88] Aarnoudse-Moens CS, Weisglas-Kuperus N, van Goudoever JB, Oosterlaan J. Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children. *Pediatrics*. 2009 Aug;124(2):717-28.

- [89] Taylor HG, Klein N, Minich NM, Hack M. Middle-school-age outcomes in children with very low birthweight. *Child Dev.* 2000 Nov-Dec;71(6):1495-511.
- [90] Delobel-Ayoub M, Kaminski M, Marret S, Burguet A, Marchand L, N'Guyen S, et al. Behavioral outcome at 3 years of age in very preterm infants: the EPIPAGE study. *Pediatrics.* 2006 Jun;117(6):1996-2005.
- [91] Farooqi A, Hagglof B, Sedin G, Gothefors L, Serenius F. Chronic conditions, functional limitations, and special health care needs in 10- to 12-year-old children born at 23 to 25 weeks' gestation in the 1990s: a Swedish national prospective follow-up study. *Pediatrics.* 2006 Nov;118(5):e1466-77.
- [92] Zwicker JG, Harris SR. Quality of life of formerly preterm and very low birth weight infants from preschool age to adulthood: a systematic review. *Pediatrics.* 2008 Feb;121(2):e366-76.
- [93] Schiariti V, Hoube JS, Lisonkova S, Klassen AF, Lee SK. Caregiver-reported health outcomes of preschool children born at 28 to 32 weeks' gestation. *J Dev Behav Pediatr.* 2007 Feb;28(1):9-15.
- [94] Saigal S, Feeny D, Furlong W, Rosenbaum P, Burrows E, Torrance G. Comparison of the health-related quality of life of extremely low birth weight children and a reference group of children at age eight years. *J Pediatr.* 1994 Sep;125(3):418-25.
- [95] Saigal S, Feeny D, Rosenbaum P, Furlong W, Burrows E, Stoskopf B. Self-perceived health status and health-related quality of life of extremely low-birth-weight infants at adolescence. *JAMA.* 1996 Aug 14;276(6):453-9.
- [96] Maguire CM, Walther FJ, van Zwieten PH, Le Cessie S, Wit JM, Veen S. Follow-up outcomes at 1 and 2 years of infants born less than 32 weeks after Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program. *Pediatrics.* 2009 Apr;123(4):1081-7.
- [97] Als H. Program Guide - Newborn Individualized Development Care and Assessment Program (NIDCAP): An Education and Training Program For Health Care Professionals. Philadelphia: NIDCAP Federation International. 1986, rev 2010.
- [98] Symington A, Pinelli J. Developmental care for promoting development and preventing morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(2):CD001814.
- [99] Maguire CM, Walther FJ, van Zwieten PH, Le Cessie S, Wit JM, Veen S. No change in developmental outcome with incubator covers and nesting for very preterm infants in a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009 Mar;94(2):F92-7.
- [100] McCormick MC, McCarton C, Tonascia J, Brooks-Gunn J. Early educational intervention for very low birth weight infants: results from the Infant Health and Development Program. *J Pediatr.* 1993 Oct;123(4):527-33.

- [101] Treyvaud K, Anderson VA, Howard K, Bear M, Hunt RW, Doyle LW, et al. Parenting behavior is associated with the early neurobehavioral development of very preterm children. *Pediatrics*. 2009 Feb;123(2):555-61.
- [102] Hart B, Risley T.R.. *Meanigful Differences in The Everiday Experience of Young American Children*. Baltimore, MD 1995.
- [103] Instituto Nacional de Estatística, IP. *ESTATÍSTICAS DEMOGRÁFICAS 2009*. Portugal, 2010.
- [104] Associação Portuguesa de Apoio ao Bebê Prematuro. www.xxs-prematuros.com/prematuro.htm. Último carregamento em 17/01/2012.
- [105] Resende C, Faria D, Trindade E, Neves F, Cabral A, Taborda A. Trabalho apresentado sob a forma de comunicação oral nas XL Jornadas Nacionais de Neonatologia << Encefalopatia Neonatal -Uma Abordagem Multidisciplinar 26 -28 de Maio 2011 - Coimbra
- [106] Vohr BR. How should we report early childhood outcomes of very low birth weight infants? *Semin Fetal Neonatal Med*. 2007 Oct;12(5):355-62.