



Crescimento e desenvolvimento a longo prazo do prematuro extremo

Growth and developmental outcomes of the extremely preterm infant

Ligia Maria Suppo de Souza Rugolo*

Resumo

Objetivo: Fornecer informações para pediatras e neonatologistas quanto à expectativa real da evolução destas crianças e, assim, auxiliar no planejamento de sua atuação.

Fontes dos dados: Pesquisa bibliográfica nas bases de dados da *Cochrane Library*, MEDLINE e Lilacs.

Síntese dos dados: Para avaliação do crescimento e desenvolvimento nos primeiros 2-3 anos, deve-se corrigir a idade cronológica em função do grau de prematuridade. Prematuros pequenos para a idade gestacional e os com displasia broncopulmonar despertam maior preocupação quanto a seu prognóstico. Especial atenção deve ser dada à adequação da nutrição do prematuro de extremo baixo peso nos primeiros anos; estes prematuros geralmente evoluem com falha no *catch-up*, elevada morbidade e necessidade de reinternação nos primeiros 2 anos de vida. São crianças menores e mais leves no início da infância, mas podem apresentar *catch-up* tardio, entre 8-14 anos. Crianças nascidas de extremo baixo peso são de alto risco para anormalidades neurológicas e atraso no desenvolvimento nos primeiros anos de vida. Na idade escolar, são freqüentes os problemas educacionais, comportamentais e psicológicos. Adolescentes e adultos nascidos de extremo baixo peso ainda persistem com alguma diferença em seu desempenho, mas sua integração social não é prejudicada.

Conclusões: O crescimento e desenvolvimento de todos os prematuros de extremo baixo peso devem ser cuidadosamente monitorizados após a alta hospitalar, para garantir que estas crianças e suas famílias recebam adequado suporte e intervenção, a fim de otimizar seu prognóstico.

J Pediatr (Rio J). 2005;81(1 Supl):S101-S110: Extremo baixo peso, prematuridade, crescimento, catch-up do crescimento, prognóstico de desenvolvimento.

Introdução

Importância do problema

Os avanços científicos e tecnológicos das 2 últimas décadas associaram-se a grandes mudanças na assistência obstétrica e neonatal, destacando-se o incremento no

Abstract

Objective: To provide information for pediatricians and neonatologists to create realistic outcome expectations and thus help plan their actions.

Sources of data: Searches were made of the Cochrane Library, MEDLINE, and Lilacs databases.

Summary of the findings: The assessment of growth and development over the first 2-3 years must adjust chronological age with respect of the degree of prematurity. There is special concern regarding the prognoses of small for gestational age preterm infants, and for those with bronchopulmonary dysplasia. Attention must be directed towards improving the nutrition of extremely low birth weight infants during their first years of life; these infants have high prevalence levels of failure to catch-up on growth, diseases and rehospitalizations during their first 2 years. They are frequently underweight and shorter than expected during early childhood, but delayed catch-up growth may occur between 8 and 14 years. Extremely low birth weight infants are at increased risk of neurological abnormalities and developmental delays during their first years of life. Educational, psychological, and behavioral problems are frequent during school years. Teenage and adult outcomes show that although some performance differences persist, social integration is not impaired.

Conclusions: The growth and neurodevelopment of all ELBW infants must be carefully monitored after discharge, to ensure that children and their families receive adequate support and intervention to optimize prognoses.

J Pediatr (Rio J). 2005;81(1 Supl):S101-S110: Extremely low birth weight, prematurity, growth, catch-up growth, developmental outcome.

* Doutora. Professora assistente, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual de São Paulo (UNESP). Chefe da Unidade Neonatal, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, Botucatu, SP.

Como citar este artigo: Rugolo LM. Crescimento e desenvolvimento a longo prazo do prematuro extremo. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81(1 Supl):S101-S110.

uso de corticóide antenatal e a terapia de reposição de surfactante no recém-nascido prematuro, intervenções estas cujo benefício na redução da mortalidade neonatal é inquestionável. Assim, tanto em países desenvolvidos como naqueles em desenvolvimento, houve, na década de 90, significativo aumento nas taxas de sobrevivência de prematuros de muito baixo peso, especialmente os menores que 1.000 g, ou seja, de extremo baixo peso (EBP). Ao final da década de 90, nos Estados Unidos da América, a expectativa de sobrevivência para prematuros de 750-1.000 g e de 500-749 g situava-se em torno de 85% e 45%,

respectivamente; enquanto no Brasil, a Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais mostrava, nesta época, sobrevida de 66-73% na faixa de 750-1.000 g, e de 9-44% na faixa de 500-749 g^{1,2}.

Estes dados mostram que a sobrevida de prematuros de EBP é uma realidade, que em nosso país ainda precisa ser melhorada e implica sempre um importante questionamento: como será a qualidade de vida destes pequenos prematuros? O número crescente de estudos na literatura internacional, sobre seguimento e prognóstico a longo prazo de prematuros extremos, mostra que este tema é foco atual de interesse e preocupação.

Principais questões

Dentre as principais preocupações e questionamentos dos pais, destacam-se: o bebê vai sobreviver? Será normal? Vai ser sempre pequeno? O que pode ser feito para melhorar sua evolução? Acrescido a isto, temos várias outras questões referentes ao prognóstico, que precisam ser esclarecidas para que possamos cuidar adequadamente e maximizar a qualidade de vida de crianças nascidas com EBP, tais como:

- O que é e por que usar a idade corrigida?
- Quais os fatores que influenciam o prognóstico de crescimento e de desenvolvimento?
- Quais são os problemas mais freqüentes no crescimento e desenvolvimento destas crianças?
- Qual é a importância da restrição do crescimento intra-uterino (RCIU) no prognóstico?
- Prematuros com displasia broncopulmonar têm pior prognóstico?
- Os distúrbios de crescimento e de desenvolvimento são transitórios ou persistem até a vida adulta?

São estas questões que procuraremos responder neste artigo.

A idade corrigida, também designada idade pós-concepção, traduz o ajuste da idade cronológica em função do grau de prematuridade. Considerando que o ideal seria nascer com 40 semanas de idade gestacional, deve-se descontar da idade cronológica do prematuro as semanas que faltaram para sua idade gestacional atingir 40 semanas, ou seja, idade corrigida = idade cronológica - (40 semanas - idade gestacional em semanas).

Embora não esteja totalmente esclarecido até quando devemos corrigir a idade do prematuro, a maioria dos autores recomenda utilizar a idade corrigida na avaliação do crescimento e do desenvolvimento até os 2 anos de idade, a fim de obter a expectativa real para cada criança, sem subestimar o prematuro ao confrontá-lo com os padrões de referência. Na avaliação do crescimento, este ajuste é necessário para reduzir a variabilidade que existe devido ao rápido crescimento no último trimestre de gestação e desaceleração do crescimento após o termo, possibilitando, então, avaliação mais acurada das taxas de crescimento pós-natal e comparação entre diferentes

grupos de crianças³. A correção da idade cronológica em função da prematuridade é fundamental para o correto diagnóstico do desenvolvimento nos primeiros anos de vida, pois, para um prematuro de 28 semanas, não utilizar a idade corrigida aos 2 anos implica em 12% de diferença em seu desempenho nos testes de desenvolvimento, o que é suficiente para erroneamente classificá-lo como anormal. Para os prematuros de EBP e menores que 28 semanas, recomenda-se corrigir a idade até os 3 anos⁴.

Crescimento

É muito difícil prever o crescimento ideal do recém-nascido prematuro porque crescimento é um processo contínuo, complexo, resultante da interação de fatores genéticos, nutricionais, hormonais e ambientais. Em se tratando de prematuros de EBP (< 1.000 g), estes são privados de um período crítico de crescimento intra-uterino acelerado (o terceiro trimestre de gestação). Acrescido a este fato, estes pequenos prematuros apresentam elevada morbidade neonatal, o que implica em aumento dos gastos energéticos e das necessidades nutricionais, e ainda enfrentam sérias restrições na oferta e/ou aproveitamento dos nutrientes, motivo pelo qual prematuros extremos internados em UTI neonatal apresentam, nas primeiras semanas de vida, deficiência cumulativa de proteína e de energia⁵.

A dinâmica do crescimento no período neonatal caracteriza-se por perda inicial de peso, seguida pela recuperação do peso de nascimento, sendo a intensidade e duração destas duas fases inversamente relacionadas à idade gestacional, peso de nascimento e gravidade do recém-nascido. Assim, prematuros menores que 1.000 g geralmente recuperam o peso de nascimento em torno da terceira semana de vida e depois evoluem com velocidade de crescimento semelhante à da vida intra-uterina⁶. Esta dinâmica não lhes permite atingir a composição corporal de um feto de mesma idade pós-concepcional, e por ocasião da alta hospitalar, seus parâmetros antropométricos encontram-se muito aquém do percentil mínimo de normalidade nas curvas de crescimento intra-uterino⁶⁻⁸.

A expectativa quanto ao crescimento de recém-nascidos prematuros é que ocorra aceleração máxima entre 36 e 40 semanas de idade pós-concepção e que a maioria apresente *catch-up*, atingindo seu canal de crescimento entre os percentis de normalidade nas curvas de referência até os 2-3 anos de idade. Geralmente, o *catch-up* ocorre primeiro no perímetro cefálico, seguido pelo comprimento e depois pelo peso^{7,9-10}.

Entretanto, prematuros de muito baixo peso, especialmente os de EBP, podem ser crianças pequenas. Vários estudos mostram que estes prematuros apresentam recuperação lenta e tardia do crescimento, com elevado risco de crescimento inadequado nos primeiros anos de vida¹¹⁻¹³. Já em 1991, Casey et al. mostraram diferenças no padrão de crescimento de prematuros de muito baixo peso nos primeiros 3 anos de vida, com ausência de *catch-up* do peso e perímetro cefálico, e embora tenha ocorrido *catch-up* do

comprimento, este limitou-se ao primeiro ano de vida e foi insuficiente para atingir o tamanho esperado da criança nascida a termo¹⁴.

Conceitos importantes

Catch-up: também designado recuperação do crescimento ou crescimento acelerado. Caracteriza-se pela taxa de crescimento mais rápida que o esperado, ou seja, velocidade acelerada de crescimento, que ocorre após um período de crescimento lento ou ausente, permitindo recuperar a deficiência prévia. No caso de prematuros que geralmente apresentam peso, comprimento e perímetro cefálico abaixo do percentil mínimo de normalidade nas curvas de crescimento pós-natal, a ocorrência de *catch-up* propicia que estes consigam, nos primeiros anos de vida, equiparar seu crescimento ao das crianças saudáveis nascidas de termo¹⁵. Considera-se que, ao completar o *catch-up*, o prematuro recuperou seu potencial de crescimento. *Catch-up* pode ser definido pela variação no escore $z \geq 0,67$, o que corresponde à ascensão de um canal nas curvas de percentis¹⁶.

Falha de crescimento: traduz o crescimento inadequado nos primeiros anos de vida ao se avaliar a evolução da criança em uma curva de crescimento padrão. É geralmente definida pelo peso abaixo do percentil 5 na curva do NCHS em duas ou mais avaliações ou quando a criança não mantém a taxa esperada de ganho de peso, com mudança no canal de crescimento para 2 percentis abaixo ao das avaliações anteriores¹⁷⁻¹⁸. Deve-se ter cautela em firmar este diagnóstico nos primeiros 2 anos de vida, pois cerca de 25% das crianças normais desaceleram seu crescimento, mudam de percentil e continuam crescendo normalmente, enquanto as que apresentam falha de crescimento têm maior risco de problemas no crescimento, desenvolvimento e comportamento a longo prazo^{17,19}.

Fatores que influenciam o crescimento

Além da prematuridade, vários fatores influenciam o crescimento da criança, destacando-se:

- Potencial genético, representado pela estatura dos pais. É o fator que canaliza o tamanho final do adulto.
- RCIU. Exerce forte influência no padrão de crescimento pós-natal a curto e longo prazo e associa-se com doenças futuras do adulto.
- Doenças e complicações da prematuridade, especialmente a displasia broncopulmonar, mas também a enterocolite necrosante grave e a neuropatia crônica decorrente de leucomalácia periventricular ou hemorragia peri-intraventricular grave. Estes são fatores responsáveis por elevada morbidade e comprometimento da nutrição e crescimento nos primeiros anos de vida, mas as repercussões a longo prazo não estão estabelecidas.
- Padrão nutricional após a alta hospitalar. Este é um fator fundamental, que merece especial atenção, pois é passível de intervenção. A otimização da nutrição dos prematuros, seja pelo uso do leite materno fortificado ou de fórmulas especiais para uso após a alta, favorece o

catch-up, entretanto, em nosso país, a condição nutricional após a alta hospitalar é preocupante, pois o desmame precoce é freqüente nos pequenos prematuros que têm internações prolongadas e as fórmulas especiais pós-alta não estão disponíveis no mercado nacional. Assim, existe grande possibilidade destes prematuros receberem inadequada nutrição após a alta, o que é importante fator de risco para a ocorrência de falha no crescimento^{17,20-21}.

Como avaliar o crescimento

O crescimento manifesta-se por alterações nas medidas antropométricas: peso, comprimento, perímetro cefálico, perímetro braquial. As relações entre estas medidas traduzem a proporcionalidade do crescimento, especialmente a relação peso/comprimento nos primeiros 2 anos de vida e o índice de massa corporal (IMC – peso/estatura²) a partir de 2 anos, sendo, portanto, úteis para monitorar a adequação do crescimento. O IMC permite identificar a criança com peso abaixo do esperado para a estatura (IMC < percentil 5), mas tem sido mais valorizado na identificação do sobrepeso (IMC \geq percentil 95) e do risco de sobrepeso definido pelo IMC entre os percentis 85 e 95²²⁻²³.

Para os familiares, a preocupação inicial é o peso da criança, e depois, na idade escolar, a estatura. Mas, para o médico, é sempre importante a harmonia do crescimento, e neste contexto, o perímetro cefálico merece especial atenção nos primeiros anos, pois seu *catch-up* é precoce e geralmente ocorre até 12 meses de idade corrigida⁹. Vários autores alertam para pior prognóstico de desenvolvimento nos casos de crescimento inadequado ou mesmo exagerado do perímetro cefálico nos primeiros meses de vida^{9,24-26}.

O crescimento não deve ser avaliado com base em uma única avaliação antropométrica, pois as medidas antropométricas obtidas em uma determinada idade caracterizam apenas o *status* de crescimento da criança. Especialmente nos prematuros, é muito importante monitorizar a taxa de crescimento nos primeiros anos de vida, por meio de medidas antropométricas periódicas avaliadas quanto à sua evolução em curvas-padrão, específicas para a faixa etária e sexo e geralmente expressas em percentis. A curva de crescimento mais utilizada atualmente é a do CDC/NCHS-2000²²⁻²³. Prematuros cuja curva de crescimento não se aproxima dos percentis mínimos da normalidade, apresentando achatamento ou padrão descendente, requerem investigação. Nos estudos sobre crescimento, a avaliação geralmente é feita pelo cálculo do escore z , o que permite situar a distância entre as medidas do paciente e a média da população normal. Os valores de normalidade dos escores z variam, em escala de 0,5 pontos, desde -2 até +2. O escore z -2 corresponde ao percentil 3, o escore z = 0 corresponde ao percentil 50, e o escore z +2 traduz o percentil 97 da curva do CDC/NCHS 2000²².

Prematuros com maior risco para distúrbios no crescimento

Dentre os prematuros de risco para problemas no crescimento, destacam-se os com displasia broncopul-

monar, nos quais concentram-se vários fatores que comprometem o crescimento, tais como: trabalho respiratório aumentado, episódios de hipoxemia, uso de corticóide pós-natal, restrição hídrica, dificuldades e inadequações na alimentação, elevada morbidade respiratória e infecciosa nos primeiros anos de vida, com freqüentes reinternações. Coerente com isto, vários estudos mostram que prematuros de muito baixo peso com displasia broncopulmonar apresentam crescimento inadequado nos primeiros 2-3 anos de vida²⁷⁻²⁸. Estudo recente, envolvendo prematuros de EBP com displasia broncopulmonar, documentou que estes apresentam, no primeiro ano de vida, deficiência no crescimento, ausência de *catch-up* no peso e alteração na composição corporal, com menor conteúdo de massa magra e gordura²⁹.

Ao avaliar o efeito da displasia broncopulmonar no crescimento a longo prazo, documentou-se, em amplo estudo multicêntrico com prematuros de muito baixo peso avaliados entre 8-10 anos de idade, menor peso e perímetro cefálico nas crianças que tiveram displasia. Entretanto, após controle das variáveis de confusão (idade gestacional, peso de nascimento, doença pós-natal, seqüelas neurológicas e fatores sociodemográficos), as diferenças no crescimento desapareceram, sugerindo que o inadequado crescimento de crianças com displasia broncopulmonar pode estar associado a vários outros fatores e não necessariamente a esta doença³⁰. Coerente com estes achados, a maioria dos estudos não evidencia diferenças entre os prematuros que tiveram ou não displasia broncopulmonar, nas idades pré-escolar e escolar^{31,32}.

Korhonen et al. avaliaram o crescimento e a função adrenal de crianças nascidas com muito baixo peso (com e sem displasia broncopulmonar). Aos 7 anos de idade, as crianças de muito baixo peso eram menores e tinham níveis mais elevados de andrógenos adrenais do que as nascidas de termo, mas não houve diferenças no crescimento e função adrenal entre aquelas com e sem displasia broncopulmonar³³.

O uso de corticóide pós-natal é fator de risco para pior prognóstico de crescimento e desenvolvimento, que precisa ser considerado ao se avaliar o crescimento de prematuros com displasia broncopulmonar. Embora a maior preocupação atual esteja voltada para os efeitos adversos do corticóide no desenvolvimento a longo prazo, já está bem documentado que o corticóide pós-natal compromete o crescimento linear, seja por efeito direto no metabolismo do colágeno ou indiretamente atuando no fator de crescimento *insulina-like* e sua proteína ligadora, além de prejudicar o metabolismo mineral ósseo, produzindo aumento na atividade osteoclástica e redução na atividade osteoblástica. Assim, curso prolongado de corticóide sistêmico tem sido associado com inadequado crescimento de prematuros de EBP nos primeiros anos de vida^{34,35}.

Os seguintes fatores limitantes precisam ser considerados na interpretação dos estudos sobre os efeitos da displasia no crescimento do prematuro: diferença na definição da displasia broncopulmonar e em seu tratamento; diferença na época de realização dos estudos e no tempo de

seguimento; casuísticas pequenas envolvendo prematuros de muito baixo peso e/ou EBP. Mais estudos são necessários para avaliar o impacto desta doença nos prematuros de EBP que sobrevivem atualmente.

Outro grupo de prematuros que merece atenção é o dos nascidos pequenos para a idade gestacional, devido ao possível efeito deletério aditivo da RCIU no crescimento pós-natal do prematuro, o que tem sido evidenciado em vários estudos, embora os resultados não sejam uniformes^{11,36-40}.

A RCIU é uma condição patológica freqüente, especialmente nos países em desenvolvimento, e tem despertado grande preocupação por sua associação com doenças futuras no adulto, tais como: hipertensão arterial, diabetes, hiperlipidemia e doença coronariana⁴¹. A maioria (80%) dos recém-nascidos com RCIU apresenta *catch-up* do crescimento nos primeiros 2 anos de vida, geralmente nos primeiros 6 meses; entretanto, existe grande preocupação com os que não apresentam *catch-up*, pois estes podem ter pior prognóstico de desenvolvimento intelectual⁴², e ainda metade deles tornam-se adultos com baixa estatura⁴³.

Deve-se considerar que a maioria dos estudos sobre prognóstico de recém-nascidos com RCIU refere-se a recém-nascidos de termo, e os resultados são contraditórios. Alguns estudos sugerem que o *catch-up* nestas crianças é benéfico durante a infância, diminuindo o risco de hospitalização e de morte⁴⁴, enquanto outros alertam que o crescimento acelerado nos primeiros 2 anos de vida pode ter conseqüências indesejáveis na saúde da criança, com risco aumentado de obesidade na infância e no adulto^{16,45,46}. O mecanismo que regula o *catch-up* nos recém-nascidos com RCIU não está esclarecido, mas tem sido detectado que estas crianças apresentam maior ingestão de alimentos, e a leptina parece estar envolvida. A concentração de leptina em sangue de cordão umbilical tem relação direta com o índice ponderal ao nascer e relação inversa com o incremento ponderal na infância; assim, em recém-nascidos com RCIU, a baixa concentração deste hormônio ao nascimento pode desencadear o *catch-up* por reduzir a inibição da saciedade. A possibilidade dos fatores envolvidos no *catch-up* contribuírem na patogênese das doenças do adulto reforça a hipótese da origem fetal destas doenças¹⁶.

Especificamente em prematuros de muito baixo peso com RCIU, estes efeitos não têm sido destacados, mas já está bem documentado que prematuros pequenos para a idade gestacional, comparados aos com pesos adequados, apresentam pior prognóstico de crescimento a curto e longo prazo. Embora muitos apresentem *catch-up*, existe um risco aumentado destas crianças evoluírem com falha no crescimento nos primeiros anos de vida¹⁷.

Ao se comparar o crescimento e desenvolvimento de prematuros de muito baixo peso e pequenos para a idade gestacional com dois grupos de prematuros de pesos adequados, pareados conforme o peso de nascimento (portanto, menor idade gestacional) e conforme a idade gestacional (portanto, maior peso ao nascer), evidenciou-se que os pequenos para a idade gestacional evoluíram com pior crescimento em peso, comprimento e perímetro cefálico,

nos primeiros 5 anos de vida, independente das complicações perinatais. O desenvolvimento cognitivo foi pior no grupo de menor idade gestacional e relacionou-se com a presença de complicações neonatais³⁹. Estes resultados alertam para o efeito deletério da RCIU no crescimento pós-natal, enquanto que o neurodesenvolvimento relaciona-se principalmente à idade gestacional.

Em prematuros de EBP pequenos para a idade gestacional, a *catch-up* é freqüente nos primeiros 3 anos de vida, ocorrendo em cerca de 80% dos casos para o comprimento e perímetro cefálico, e em 70% para o peso, conforme documentado no estudo de Monset-Couchard & Bethman, que também mostrou 7% de ausência de *catch-up*, situação esta associada à presença de doenças e baixa condição socioeconômica⁴⁰. Um aspecto peculiar neste estudo foi a presença de 37 gestações múltiplas na casuística. Assim, em estudo subsequente, foram estudados os 36 pares de prematuros menores que 1.000 g (nos quais um conceito tinha peso adequado e o outro era pequeno para a idade gestacional), com objetivo de investigar o papel da RCIU e do ambiente pós-natal no crescimento, desenvolvimento e desempenho escolar destas crianças. Até os 6 anos de idade, os pequenos para a idade gestacional tiveram peso, estatura e perímetro cefálico significativamente menores que seus irmãos adequados. Dos 6 aos 17 anos de idade, as diferenças no crescimento diminuíram, mas continuaram significantes, e, ainda, os pequenos para a idade gestacional apresentaram maior freqüência de problemas visuais, comportamentais e de linguagem. Estes resultados mostraram que o efeito da RCIU foi mais importante que o ambiente pós-natal no crescimento e desenvolvimento destas crianças⁴⁷. A análise conjunta destes dois estudos alerta que a ocorrência de *catch-up* nos primeiros anos não é suficiente para garantir adequado crescimento a longo prazo.

Prognóstico de crescimento dos prematuros de EBP até a adolescência e na idade adulta

Durante a infância, os prematuros de EBP geralmente são menores, em peso e comprimento, em relação às crianças nascidas de termo. Todavia, estes prematuros podem apresentar *catch-up* tardio do crescimento entre 8 e 14 anos de idade, e, na adolescência, os valores dos escores z geralmente encontram-se dentro da faixa de normalidade, havendo nítida relação entre a estatura do adolescente e a estatura de seus pais. Mesmo assim, comparados aos nascidos com peso > 2.500 g, os adolescentes nascidos com EBP são menores, com diferenças de 5-6 cm na estatura e 8-9 kg no peso. Cerca de 10% apresentam peso e comprimento abaixo do percentil 3, mas não se observam diferenças na maturidade sexual e na composição corporal^{13,48,49}.

O fato das crianças de EBP evoluírem com menor estatura até a adolescência leva ao questionamento sobre a possibilidade do uso de hormônio de crescimento. Entretanto, em poucos estudos a idade óssea foi avaliada, e o hormônio foi utilizado com resultados inconclusivos^{13,40}.

Não há evidências suficientes até o momento para recomendar esta terapêutica.

É possível haver crescimento até o início da idade adulta; assim, para que se possa estabelecer o prognóstico final de crescimento dos prematuros de EBP, são necessários estudos com tempo de seguimento mais prolongado, até os 20 anos de idade. Neste sentido, merece destaque o estudo pioneiro de Doyle et al., que avaliaram periodicamente o crescimento de uma coorte de 42 prematuros de EBP desde o nascimento até os 20 anos de idade e obtiveram resultados animadores. Avaliadas por meio do escore z, as crianças foram menores (em peso e estatura) que a média populacional até os 8 anos de idade. A partir de 14 anos, atingiram o peso médio esperado, e a estatura correlacionou-se com a dos pais. Aos 20 anos, a diferença na estatura em relação à média populacional foi de apenas 3,5 cm para os homens e 3 cm para as mulheres. Um resultado importante, que merece maior investigação, foi a ocorrência de sobrepeso em 1/3 desta coorte e 10% de obesidade⁴⁹.

Desenvolvimento

O aumento da sobrevivência de prematuros cada vez menores e mais imaturos impõe o questionamento quanto à qualidade de vida futura destes pequenos, os aspectos éticos dos limites de investimento, o elevado custo da assistência neonatal e os custos econômicos e sociais dos cuidados pós-alta aos recém-nascidos seqüelados. Estas preocupações têm sido amplamente expressas na literatura, e os estudos sobre seguimento de prematuros mostram que as taxas de problemas no neurodesenvolvimento não têm se alterado significativamente nos últimos anos, com cifras elevadas de seqüelas nos prematuros de EBP, especialmente nos menores que 750 g e com idade gestacional de 25 semanas ou menos^{35,50-52}.

Fatores de risco e preditores do prognóstico de neurodesenvolvimento

Não é fácil prever o prognóstico de desenvolvimento dos prematuros de EBP, pois este depende de complexa interação de fatores biológicos e ambientais atuantes no cérebro imaturo e vulnerável destas crianças. Vários estudos identificam fatores de risco para alterações no neurodesenvolvimento, mas os resultados até então obtidos não são unânimes e não existe um fator que isoladamente possa prever o desenvolvimento da criança^{9,51-53}. Os principais fatores de risco apontados na literatura podem ser agrupados em:

- Fatores biológicos: idade gestacional \leq 25 semanas; peso ao nascer < 750 g; alterações graves ao ultra-som de crânio (leucomalácia periventricular, hemorragia peri-intraventricular graus 3 e 4, hidrocefalia); morbidade neonatal grave, especialmente a displasia broncopulmonar; uso de corticóide pós-natal; e perímetro cefálico anormal na alta.
- Fatores ambientais: baixa condição socioeconômica; pais usuários de drogas.

Dentre os fatores de risco biológico, destacam-se as alterações ultra-sonográficas graves no período neonatal, que têm mostrado forte correlação com paralisia cerebral⁵⁴.

Por outro lado, existem fatores de proteção, como a participação efetiva dos familiares e o temperamento da criança, que podem modular o prognóstico, minimizando o estresse e ajudando a criança a superar suas dificuldades e ter boa qualidade de vida⁵⁵.

Como avaliar o desenvolvimento

O *follow-up* do desenvolvimento deve ser um processo contínuo e flexível de avaliação da criança, incluindo a observação durante a consulta médica, a valorização da opinião dos pais, o exame neurológico sistematizado, a avaliação dos marcos de desenvolvimento neuromotor e a realização de testes de triagem, como, por exemplo, o Denver II, para identificar distúrbios no desenvolvimento⁵⁶.

No primeiro ano de vida, especial atenção deve ser dada à evolução motora do prematuro, com avaliação do tônus passivo, postura, mobilidade ativa e força muscular. Anormalidades neurológicas transitórias, envolvendo postura, habilidades motoras finas e grosseiras, coordenação e equilíbrio, reflexos e principalmente distonias (hiper ou hipotonia), são detectadas em 40-80% dos casos e desaparecem no segundo ano de vida. Exame neuromotor normal no segundo semestre de vida prediz desenvolvimento motor normal, enquanto que a persistência de padrões primitivos de tônus, reflexos e postura pode ser uma anormalidade transitória ou manifestação de paralisia cerebral. Por este motivo, a acurácia no diagnóstico de paralisia cerebral é maior no segundo ano de vida, quando desaparecem as distonias transitórias^{4,9}.

Para o diagnóstico de desenvolvimento normal ou anormal e avaliação do grau de anormalidade, existem várias escalas de desenvolvimento que devem ser aplicadas em diferentes faixas etárias. Nos primeiros anos de vida, as escalas de Bayley II e de Griffiths quantificam o desenvolvimento cognitivo, abrangendo os setores: motor, adaptativo, pessoal-social e de linguagem. A escala de Bayley II quantifica o quociente de desenvolvimento em duas áreas, psicomotora e mental, e é atualmente a mais utilizada para o diagnóstico de desenvolvimento nos primeiros 3 anos de vida. Nas idades pré-escolar e escolar, são recomendadas as escalas de inteligência de Wechsler^{4,9,57}.

Dificuldades e limitações nos estudos sobre prognóstico de desenvolvimento a longo prazo

Ao interpretar os dados sobre prognóstico de prematuros, deve-se considerar que, na maioria dos estudos, a casuística é constituída em função do peso de nascimento (muito baixo peso ou EBP), sendo que o desenvolvimento é diretamente relacionado à idade gestacional. Outro aspecto de atenção refere-se às limitações inerentes aos estudos de seguimento, incluindo: pequeno número amostral e, principalmente, perda amostral durante o acompa-

nhamento, tempo de seguimento, variação nas idades e nos métodos de avaliação, características do grupo controle⁵⁸.

Prognóstico de desenvolvimento nos primeiros anos de vida

Seqüelas neurossensoriais graves, incluindo cegueira, surdez e paralisia cerebral, são detectadas em 6-20% dos prematuros de EBP, sendo sua frequência inversamente proporcional à idade gestacional. Assim, nos prematuros com 23-25 semanas de idade gestacional, a incidência de seqüelas graves atinge 30% ou mais, e metade destes microprematuros apresenta alteração sensorial e/ou no neurodesenvolvimento; mas, apesar disto, a maioria deles (> 80%) é capaz de andar e alimentar-se de forma independente no final do segundo ano de vida^{50-52,59}. Estas taxas não têm mostrado alterações significativas com o aumento da sobrevida dos microprematuros nos últimos anos^{4,50}.

Nos primeiros anos de vida, 20-30% dos prematuros de EBP apresentam algum grau de prejuízo em suas habilidades motoras. Deficiências neurossensoriais ocorrem em 7-17% dos casos, com semelhante percentual de paralisia cerebral. Mas o problema mais freqüente nesta época é o atraso no desenvolvimento cognitivo, detectado em 30-40% destas crianças, pelos baixos escores nos testes de desenvolvimento mental e psicomotor^{4,51,60}. Em prematuros com idade gestacional menor ou igual a 25 semanas, a frequência de distúrbios graves neurossensoriais e no desenvolvimento cognitivo atinge quase 50%³⁵.

Os baixos escores de desenvolvimento no início da vida podem ter implicação no desempenho da criança na idade escolar, embora seu valor em predizer o desenvolvimento futuro seja controverso, pois o desenvolvimento cognitivo é influenciado por múltiplos fatores, sendo especialmente importantes os fatores ambientais, cuja influência acentua-se com o aumento da idade da criança e, na ausência de seqüelas neurológicas graves, pode superar os efeitos dos fatores biológicos. Neste sentido, especial atenção tem sido dada recentemente aos distúrbios de comportamento do prematuro de EBP, que podem ser detectados já aos 2 anos de idade, pelo pior desempenho nos itens da escala de Bayley II que avaliam a capacidade de orientação e desempenho da criança. Observa-se que os prematuros são mais dispersos, menos atentos e persistentes, e isto pode comprometer seu desenvolvimento cognitivo futuro⁵⁷.

Outro aspecto que precisa ser criteriosamente avaliado nos primeiros anos de vida é o desenvolvimento da linguagem, pois, quanto menor o peso de nascimento e a idade gestacional, maior a probabilidade de atraso nos vários estágios de desenvolvimento da linguagem, incluindo: atraso nos marcos pré-lingüísticos, como reconhecer objetos e figuras, obedecer a comando verbal e executar atos simples aos 12 meses de idade corrigida; menor vocabulário e capacidade de formar frases e sentenças aos 2-3 anos. Ao se detectar atraso na lingua-

gem, deve-se investigar sua possível associação com deficiência auditiva, pois, neste caso, a intervenção audiológica precoce pode melhorar o prognóstico⁵⁶. As dificuldades no desenvolvimento da linguagem podem persistir até a idade escolar e comprometer o desempenho da criança^{58,61}.

Estudo recente, envolvendo 211 prematuros de EBP (46% com idade gestacional \leq 26 semanas), mostrou que, no segundo ano de vida, 42% das crianças apresentavam desenvolvimento normal e 18% tinham seqüelas graves. O desenvolvimento motor foi normal em 76% dos casos, e paralisia cerebral ocorreu em 11%. Atraso na fala foi o distúrbio mais freqüente, presente em 42% dos casos. Alterações visuais ocorreram em 23%, com predomínio de estrabismo (12%) e miopia (8%). Cegueira ocorreu em 0,5%, e 3% apresentaram deficiência auditiva grave. A freqüência de alterações visuais teve relação inversa com o peso ao nascer e a idade gestacional, mas os demais problemas não diminuíram com o aumento do peso e/ou da idade gestacional⁶².

Prognóstico na idade escolar

De maneira geral, os estudos sobre prematuros de EBP mostram que os problemas de saúde diminuem após os primeiros anos de vida. Na idade pré-escolar, 5-30% apresentam alguma limitação funcional em suas atividades motoras, de comunicação ou de autocuidados. Na idade escolar, muitos ex-prematuros conseguem ter desempenho normal, entretanto, à medida que aumentam os desafios intelectuais na escola, podem surgir novos problemas neuropsicológicos, comportamentais e de aprendizagem. As taxas de deficiências neurosensoriais e cognitivas, de distúrbios psicológicos e comportamentais são elevadas nos escolares nascidos de muito baixo peso e especialmente nos menores que 1.000 g^{4,37,58}.

Desempenho cognitivo

Crianças e adolescentes de EBP ao nascer apresentam piores resultados nos testes de cognição, com diferença média em torno de 10 pontos no quociente intelectual (QI) em relação aos controles, e ainda 11% a 17% apresentam QI menor que 70⁵⁸. Alguns estudos documentaram pior desempenho nos testes de habilidades verbais, com 24% de falta de acurácia na leitura e 48% de inadequada compreensão na leitura⁶³. Entretanto, a maioria dos autores alerta que crianças de muito baixo peso ao nascer e, principalmente, as menores que 750 g apresentam comprometimento em todas as áreas de habilidades educacionais, o que pode prejudicar seu desempenho acadêmico^{58,64-66}. Matemática é a área que mais freqüentemente os prematuros de EBP têm dificuldades (37% das crianças), seguida por dificuldade na linguagem em 24%, e na leitura em 23%; e nestes três setores, o desempenho é ainda pior nas crianças nascidas menores que 750 g⁶⁵. Essas deficiências cognitivas colaboram para as altas taxas de repetência (22-26%),

necessidade de escola especial (19-22%) ou de professor particular (11-15%)⁴.

Distúrbios de comportamento

Crianças nascidas com EBP apresentam risco aumentado para problemas comportamentais, sendo o distúrbio de hiperatividade e deficiência de atenção o mais freqüente, presente em 21-28% dos casos e possivelmente decorrente de lesão pré-natal ou neonatal no sistema nervoso central. Dificuldades na interpretação de informações, resolução de problemas e no comportamento social são mais freqüentes nas crianças de EBP do que na população geral, independentemente de fatores culturais^{4,58,67}.

Outros problemas

Incoordenação motora fina, distúrbios neurológicos sutis, deficiência visual ou auditiva e alteração na percepção visual-espacial podem colaborar para o pior desempenho escolar, prejudicar a auto-estima e propiciar distúrbios comportamentais e sociais^{4,58}.

Prognóstico na adolescência e idade adulta

Dentre os principais fatores determinantes de má qualidade de vida, destacam-se as deficiências neurosensoriais e cognitivas. Neste sentido, é preocupante a constatação, em vários estudos, de que os problemas no desenvolvimento de prematuros de EBP detectados nas idades pré-escolar e escolar persistem até a adolescência, e embora alguns possam ser atenuados com o tempo, outros podem ser subdiagnosticados em idades mais precoces⁴. Em uma coorte de 79 prematuros de EBP, nascidos no final da década de 70 e acompanhados até 14 anos, documentou-se que, na adolescência, apenas 46% apresentavam desenvolvimento totalmente normal, 14% tinham seqüelas graves no setor motor, visual ou intelectual, deficiências moderadas ocorreram em 15%, e leves em 25% dos casos. Entretanto, deve-se considerar que estas cifras podem ser diferentes para os prematuros nascidos em décadas mais recentes⁶⁸.

O desempenho escolar de adolescentes nascidos com menos de 29 semanas de idade gestacional, avaliado por meio de questionários respondidos pelos adolescentes, seus pais e professores, mostrou que a maioria deles freqüentava escola regular, tinha boa condição de saúde, desempenhava bem seus desafios acadêmicos e tinha perspectiva otimista para seu futuro. Entretanto, um em cada 6 destes adolescentes apresentava seqüela motora, sensorial, intelectual ou comportamental, necessitando de escola especial⁶⁹.

Adultos nascidos com muito baixo peso, comparados aos nascidos com peso normal, mostraram maior freqüência de deficiência sensorial (10% x < 1%), menor média de QI (87 x 92) e menor nível educacional (74% x 83% com 2º grau completo). Entretanto, não houve diferença entre os grupos quanto aos comportamentos de

risco (fumo, drogas, criminalidade, atividade sexual) e, inclusive, o consumo de álcool e de maconha foi menos freqüente nos ex-prematuros de muito baixo peso, sugerindo que estes conseguem boa integração social na vida adulta⁷⁰.

Conclusões

Prematuros de EBP são crianças de risco para problemas no crescimento e desenvolvimento.

Quanto ao crescimento, geralmente são crianças pequenas em peso e estatura, apresentam *catch-up* tardio, e mesmo assim podem continuar menores que o esperado até a adolescência. Da adolescência até a idade adulta, podem atingir tamanho normal, havendo influência do potencial genético na estatura final do adulto.

O *catch-up* do perímetro cefálico ocorre já no primeiro ano de vida, enquanto que o peso tem recuperação mais lenta.

RCIU, displasia broncopulmonar e inadequada nutrição após a alta comprometem o *catch-up* e podem causar falha de crescimento nos primeiros anos de vida.

O neurodesenvolvimento relaciona-se mais com a idade gestacional do que com o peso de nascimento e é influenciado por fatores ambientais. Alguns problemas são precoces e definitivos, outros podem surgir posteriormente e progredir, mas a maioria dos distúrbios desaparece ou é atenuada com o tempo.

Seqüelas neurosensoriais graves, representadas pela paralisia cerebral, cegueira e surdez, são identificadas nos primeiros 2 anos de vida e acometem predominantemente as crianças mais imaturas, nascidas com menos de 26 semanas de idade gestacional.

Atraso no desenvolvimento cognitivo é a alteração mais freqüente nos primeiros anos de vida, e na idade escolar, predominam os problemas educacionais e comportamentais.

A partir da adolescência, os problemas parecem atenuar-se, possibilitando boa integração social na vida adulta.

O comportamento da criança é componente importante em seu desempenho global e precisa ser avaliado em todas as etapas do neurodesenvolvimento.

A boa qualidade do lar, representada pela estabilidade emocional da família e participação ativa dos pais, pode melhorar o desempenho da criança e propiciar-lhe boa qualidade de vida.

Prematuros de EBP podem ter uma vida normal, mas precisam ser acompanhados em programas de *follow-up* multiprofissional, onde serão avaliados e receberão, junto com suas famílias, todo o suporte necessário para favorecer seu crescimento e desenvolvimento, desde a infância até a adolescência.

O objetivo primordial de todo nosso investimento nestes pequenos prematuros é garantir sua sobrevivência com boa qualidade de vida.

Referências

- Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, Fanaroff AA, Kilpatrick S, LaCorte M, et al. Trends in mortality for very low birth weight infants, 1991-1999. *Pediatrics*. 2002;110:143-51.
- Leone CR, Sadeck LS, Vaz FA, Almeida MF, Draque CM, Guinsburg R, et al. Brazilian Neonatal Research Network (BNRN): very-low birth weight (VLBW) infant morbidity and mortality. *Pediatr Res*. 2001;49:405A.
- Guo SS, Roche AF, Chumlea WC, Casey PH, Moore WM. Growth in weight, recumbent length, and head circumference for preterm low-birthweight infants during the first three years of life using gestation-adjusted ages. *Early Hum Dev*. 1997;47:305-25.
- Marlow N. Neurocognitive outcome after very preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89:F224-28.
- Embleton NE, Naomi P, Cooke RJ. Postnatal malnutrition and growth retardation: An inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics*. 2001;107:270-3.
- Ehrenkranz RA. Growth outcomes of very low-birth weight infants in the newborn intensive care unit. *Clin Perinatol*. 2000;27:325-45.
- Anchieta LM, Xavier CC, Colosimo EA. Crescimento de recém-nascidos pré-termo nas primeiras 12 semanas de vida. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80:267-76.
- Cooke RJ, Ainsworth SB, Fenton AC. Postnatal growth retardation: a universal problem in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89:F428-30.
- Hack M. Follow-up for high-risk neonates. In: Fanaroff AA, Martin RJ, editors. *Neonatal-Perinatal Medicine*. 6th ed. St. Louis: Mosby; 1997. p. 952-7.
- Rugolo LM, Bentlin MR, Hashimoto M, Rugolo Jr A, Dalben I, Trindade CE, et al. Crescimento de prematuros de extremo baixo peso nos primeiros 3 anos de vida. *Anais do XVIII Congresso Brasileiro de Perinatologia e XV Reunião de Enfermagem Perinatal*; 2004 novembro 13-16; São Paulo, SP, 2004:253-4.
- Hack M, Weissman B, Borawski-Clarke E. Catch-up growth during childhood among very low-birthweight children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1996;150:1122-9.
- Geoffrey WF, Doyle LW, Noni MD, Callanan C. Very low birth weight and growth into adolescence. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154:778-84.
- Peralta-Carcelen M, Jackson DS, Goran MI, Royal SA, Mayo MS, Nelson KG. Growth of adolescents who were born at extremely low birth weight without major disability. *J Pediatr*. 2000;136:633-40.
- Casey PH, Kraemer HC, Bernbaum J, Yogman MW, Sells JC. Growth status and growth rates of a varied sample of low birth weight preterm infants: a longitudinal cohort from birth to three years of age. *J Pediatr*. 1991;119:599-605.
- Forbes GB. A note on the mathematics of "catch-up" growth. *Pediatr Res*. 1974;8:931-4.
- Ong KK, Ahmed ML, Emmett PM, Preece MA, Dunger DB. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ*. 2000;320:967-71.
- Kelleher KJ, Casey PH, Bradley RH, Pope SK, Whiteside L, Barret KW, et al. Risk factors and outcomes for failure to thrive in low birth weight preterm infants. *Pediatrics*. 1993;5:941-8.
- Krugman SD, Dubowitz H. Failure to thrive. *Am Fam Physician*. 2003;68:879-84.
- Oates RK, Peacock A, Forrest D. Long-term effects of nonorganic failure to thrive. *Pediatrics*. 1985;75:36-40.
- Lucas A, Fewtrell MS, Morley R, Singhal A, Abbott RA, Isaacs E, et al. Randomized trial of nutrient-enriched formula versus standard formula postdischarge preterm infants. *Pediatrics*. 2001;108:703-11.
- Kuschel CA, Harding JE. Multicomponent fortified human milk for promoting growth in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD000343.
- Centers for Disease Control and Prevention [homepage on the Internet]. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention [updated 2004 May 20; cited 2005 February 15]. 2000 CDC Growth Charts: United States; [about 3 screens]. Available from: <http://www.cdc.gov/growthcharts>

23. Kuczumski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Guo SS, Wei R, et al. CDC growth charts: United States. Hyattsville, MD: US Department of Health and Human Services, 2000. NCHS Advance Data Report nº 314.
24. Gross SJ, Oehler RN, Eckerman CO. Head growth and developmental outcome in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 1983;71:70-5.
25. Roche AF, Guo SS, Wholihan KM, Casey P. Reference data for head circumference-for-length in preterm low-birth-weight infants. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997;151:50-7.
26. Brandt I, Sticker EJ, Lentze MJ. Catch-up growth of head circumference of very low birth weight, small for gestational age preterm infants and mental development to adulthood. *J Pediatr*. 2003;142:463-8.
27. Vohr BR, Bell EF, Oh W. Infants with bronchopulmonary dysplasia: growth pattern and neurologic developmental outcome. *Am J Dis Child*. 1982;136:443-7.
28. Wheeler M, Rennie JM. Poor prognosis after prolonged ventilation for bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child*. 1994;71: F210-11.
29. Huysman WA, de Ridder M, de Bruin NC, van Helmond G, Terpstra N, van Goudoever JB, et al. Growth and body composition in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88:F46-51.
30. Vrlench LA, Bozynski ME, Shyr Y, Schork A, Roloff DW, McCormick MC. The effect of bronchopulmonary dysplasia on growth at school age. *Pediatrics*. 1995;95:855-9.
31. Robertson CM, Etches PC, Goldson E, Kyle JM. Eight-years school performance, neurodevelopmental and growth outcome of neonates with bronchopulmonary dysplasia: a comparative study. *Pediatrics*. 1992;89:365-72.
32. Giacoia, GP, Venkataraman PS, West-Wilson KI, Faulkner MJ. Follow-up of school-age children with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 1997;130:400-8.
33. Korhonen P, Hyodynmaa E, Lenko H-L, Tammela O. Growth and adrenal androgen status at 7 years in very low birth weight survivors with and without bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child*. 2004;89:320-24.
34. Gibson AT, Pearse RG, Wales JK. Growth retardation after dexamethasone administration: assessment by knenometry. *Arch Dis Child*. 1993;69:505-9.
35. Wood NS, Costeloe K, Gibson AT, Hennessy EM, Marlow N, Wilkinson AR, for the EPICure Study Group. The EPICure study: growth and associated problems in children born at 25 weeks of gestational age or less. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88:F492-500.
36. Sung IK, Vohr B, Oh W. Growth and neurodevelopmental outcome of very low birth weight infants with intrauterine growth retardation: comparison with control subjects matched by birth weight and gestational age. *J Pediatr*. 1993;123: 618-24.
37. Hack M, Klein N, Taylor G. School-age outcomes of children of extremely low birthweight and gestational age. *Semin Neonatol*. 1996;1:277-88.
38. Spinillo A, Capuzzo E, Piazzini G, Baltaro F, Stonati M, Ometto A. Significance of low birthweight for gestational age among very preterm infants. *Br J Obstet Gynecol*. 1997;104:668-73.
39. Gutbrod T, Wolke D, Soehne B, Ohrt B, Riegel K. Effects of gestation and birth weight on the growth and development of very low birthweight small for gestational age infants: a matched group comparison. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000;82:F208-14.
40. Monset-Couchard M, de Bethmann O. Catch-up growth in 166 small for gestational age premature infants weighting less than 1000g at birth. *Biol Neonate*. 2000;78:161-7.
41. Morley R, Dwyer T. Fetal origins of adult disease? *Clin Experim Pharmacol Physiol*. 2001;28:962-6.
42. Lundgren EM, Cnattingius S, Jonsson B, Tuvemo T. Intellectual and psychological performance in males born small for gestational age with and without catch-up growth. *Pediatr Res*. 2001;50:91-6.
43. Botero D, Lifshitz F. Intrauterine growth retardation and long-term effects on growth. *Curr Opin Pediatr*. 1999;11:340-53.
44. Victora CG, Barros FC, Horta BL, Martorell R. Short-term benefits of catch-up growth for small for gestational age infants. *Internal J Epidemiol*. 2001;30:1325-30.
45. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Winter PD, Osmond C, Barker DJ. Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ*. 1999;318: 427-31.
46. Lucas A, Fewtrell MS, Cole TJ. Fetal origins of adult disease – the hypothesis revisited. *BMJ*. 1999;319:245-9.
47. Monset-Couchard M, de Bethmann O, Relier J-P. Long term outcome of small versus appropriate size for gestational age co-twins/triplets. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89:F310-4.
48. Saigal S, Stoskopf BL, Streiner DL, Burrows E. Physical growth and current health status of infants who were of extremely low birth weight and controls at adolescence. *Pediatrics*. 2001;108:407-15.
49. Doyle LW, Faber B, Callanan C, Ford GW, Davis NM. Extremely low birth weight and body size in early adulthood. *Arch Dis Child*. 2004;89:347-50.
50. Hack M, Fanaroff AA. Outcomes of children of extremely low birthweight and gestational age in the 1990s. *Semin Neonatol*. 2000;5:89-106.
51. Hack M, Wilson-Costello D, Friedman H, Taylor G, Schluchter M, Fanaroff AA. Neurodevelopment and predictors of outcomes of children with birth weights of less than 1000g: 1992-1995. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154:725-31.
52. Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, Mele L, Verter J, Steichen JJ, et al. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993-1994. *Pediatrics*. 2000;105:1216-26.
53. Msall ME, Buck GM, Rogers BT, Merke D, Catanzaro NL, Zorn WA. Risk factors for major neurodevelopmental impairments and need for special education resources in extremely premature infant. *J Pediatr*. 1991;119:606-14.
54. Wilson-Costello D, Borawski E, Friedman H, Redline R, Fanaroff AA, Hack M. Perinatal correlates of cerebral palsy and other neurologic impairment among very low birth weight children. *Pediatrics*. 1998;102:315-22.
55. Lester BM, Miller-Loncar CL. Biology versus environment in the extremely low-birth weight infant. *Clin Perinatol*. 2000;27: 461-81.
56. AAP. Developmental surveillance and screening of infants and young children. *Pediatrics*. 2001;108:192-6.
57. Sajaniemi N, Hakamies-Blomqvist L, Katainen S, von Wendt L. Early cognitive and behavioral predictors of later performance: a follow-up study of ELBW children from ages 2 to 4. *Early Child Res Quart*. 2001;16:343-61.
58. Saigal S. Follow-up of very low birthweight babies to adolescence. *Semin Neonatol*. 2000;5:107-18.
59. Finnstrom O, Olausson PO, Sedin G, Serenius F, Svenningsen N, Thiringer K, et al. Neurosensory outcome and growth at three years in extremely low birthweight infants: follow-up results from the Swedish national prospective study. *Acta Paediatr*. 1998;87:1055-60.
60. O'Callaghan MJ, Burns Y, Gray P, Harvey JM, Mohay HI, Rogers Y, et al. Extremely low birth weight and control infants at 2 years correct age: a comparison of intellectual abilities, motor performance, growth and health. *Early Hum Dev*. 1995;40: 115-25.
61. Msall ME, Tremont MR. Functional outcomes in self-care, mobility, communication, and learning in extremely low-birth weight infants. *Clin Perinatol*. 2000;27:381-401.
62. Tommiska V, Heinonen K, Kero P, Pokela ML, Tammela O, Jarvenpaa AL, et al. A national two year follow up study of extremely low birthweight infants born in 1996-1997. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88:F29-34.
63. Rickards AL, Kelly EA, Doyle LW. Cognitive, behavioural and academic progress in very low birthweight (VLBW) children to 14 years of age. *J Pediatr Child Health*. 1998;34:A1.
64. Botting N, Powlis A, Cooke RW, Marlow N. Cognitive and educational outcome of very low birthweight children in early adolescence. *Dev Med Child Neurol*. 1998;40:652-60.
65. Saigal S, Hoult LA, Streiner DL, Stoskopf B, Rosenbaum PL. School difficulties at adolescence in a regional cohort of children who were extremely low birthweight. *Pediatrics*. 2000;105: 325-31.
66. Bhutta AT, Cleaves MA, Casey PH. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm. *JAMA*. 2002;288:728-37.

67. Hille ET, Ouden AL, Saigal S, Wolke D, Lambert M, Whitaker A, et al. Behavioural problems in children who weigh 1000g or less at birth in four countries. *Lancet*. 2001;357:1641-3.
68. Doyle LW, Casalaz D, for the Victorian Infant Collaborative Study Group. Outcome at 14 years of extremely low birthweight infants: a regional study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001;85:F159-64.
69. Johnson A, Bowler U, Yudkin C, Hockley D, Wariyar U, Gardner F, et al. Health and school performance of teenagers born before 29 weeks gestation. *Arch Dis child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88:F190-8.

70. Hack M, Flannery DJ, Schluchter M, Carvar L, Borawski, E, Klein N. Outcomes in young adulthood for very low birth weight infants. *N Engl J Med*. 2002;346:149-57.

Correspondência:
Lígia Maria Suppo de Souza Rugolo
Dep. de Pediatria - Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP
Distrito Rubião Jr.
CEP 18618-970 – Botucatu, SP
E-mail: ligiasr@fmb.unesp.br