

### *Avaliação do neurodesenvolvimento de prematuros de muito baixo peso ao nascer entre 18 e 24 meses de idade corrigida pelas escalas Bayley III*

*Neurodevelopmental assessment of very low birth weight preterm infants at corrected age of 18-24 months by Bayley III scales*

Luciana Volpiano Fernandes<sup>1</sup>, Ana Lucia Goulart<sup>2</sup>, Amélia Miyashiro Nunes dos Santos<sup>3</sup>, Marina Carvalho de Moraes Barros<sup>4</sup>, Camila Campos Guerra<sup>5</sup>, Benjamin Israel Kopelman<sup>6</sup>

#### Resumo

**Objetivo:** Avaliar a prevalência de atraso e fatores associados aos escores de desenvolvimento em crianças nascidas prematuras.

**Métodos:** Estudo transversal para avaliar o desenvolvimento por escalas Bayley III, incluindo-se prematuros de muito baixo peso de 18 a 24 meses de idade corrigida, acompanhados no Ambulatório de Prematuros da instituição. Excluíram-se: malformação congênita, síndrome genética, infecção congênita sintomática ao nascimento, surdez e cegueira. As variáveis numéricas foram comparadas por teste t de Student ou Mann-Whitney, e as categóricas, por qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Para análise dos fatores associados aos escores de desenvolvimento, utilizou-se a regressão linear, considerando-se significante  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Das 58 crianças avaliadas, quatro (6,9%) apresentaram alteração cognitiva; quatro (6,9%), motora; 17 (29,3%), de linguagem; 16 (27,6%), socioemocional; e 22 (37,9%), de comportamento adaptativo. À regressão linear múltipla, os fatores classe socioeconômica CDE (-13,27; IC95% -21,23 a -5,31) e dependência de oxigênio com 36 semanas de idade corrigida (-8,75; IC95% -17,10 a -0,39) diminuíram o escore cognitivo. A leucomalácia periventricular diminuiu o escore cognitivo (-15,21; IC95% -27,61 a -2,81), motor (-10,67; IC95%

#### Abstract

**Objective:** To evaluate the prevalence of delay and factors associated with neurodevelopmental scores in premature infants.

**Methods:** Cross-sectional study to assess the development by

Bayley Scales III, including very low birth weight preterm infants aged 18 to 24 months who were under follow-up at the outpatient clinic for preterm infants. Congenital malformation, genetic syndrome, symptomatic congenital infection at birth, deafness, and blindness were excluded. Numerical variables were compared by Mann-Whitney or Student t test and categorical variables by chi-square or Fisher's exact test. Factors associated with developmental scores were analyzed by linear regression, and statistical significance level was established at  $p < 0.05$ .

**Results:** Out of the 58 children included, four (6.9%) presented cognitive delay, four (6.9%) motor, 17 (29.3%) language, 16 (27.6%) social-emotional and 22 (37.0%) adaptive-behavior delay. By multiple linear regression, the variables: social classes CDE (-13.27; 95%CI: -21.23 to -5.31), oxygen dependency at 36 weeks of corrected age (-8.75; 95%CI: -17.10 to -0.39) decreased the cognitive developmental score. Periventricular leukomalacia decreased the cognitive (-15.21; 95%CI: -27.61 to

1. Fisioterapeuta. Mestre, Ciências, Curso de Pós-Graduação em Pediatria e Ciências Aplicadas à Pediatria, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP.
2. Doutora, Medicina. Professora adjunta, Disciplina de Pediatria Neonatal, Departamento de Pediatria, Escola Paulista de Medicina, UNIFESP, São Paulo, SP.
3. Livre Docente. Professora associada, Disciplina de Pediatria Neonatal, Departamento de Pediatria, Escola Paulista de Medicina, UNIFESP, São Paulo, SP.
4. Doutora, Medicina. Professora afiliada, Disciplina de Pediatria Neonatal, Departamento de Pediatria, Escola Paulista de Medicina, UNIFESP, São Paulo, SP.
5. Fisioterapeuta. Mestre, Ciências, Curso de Pós-graduação, Pediatria e Ciências Aplicadas à Pediatria, Escola Paulista de Medicina, UNIFESP, São Paulo, SP.
6. Professor titular, Disciplina de Pediatria Neonatal, Departamento de Pediatria, Escola Paulista de Medicina, UNIFESP, São Paulo, SP. Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

(1) Artículo original de Brasil, publicado en *Jornal de Pediatria (Rio J)* 2012;88:471-8 y que fue seleccionado para su reproducción en la XVII Reunión de Editores de Revistas Pediátricas del Cono Sur. Argentina 2013.

-19,74 a -1,59) e de comportamento adaptativo (-21,52; IC95% -35,60 a -7,44). O sexo feminino se associou ao maior escore motor (10,67; IC95% 2,77-12,97), de linguagem (15,74; IC95% 7,39-24,09) e socioemocional (10,27; IC95% 1,08-19,46).

**Conclusões:** Prematuros de muito baixo peso apresentaram com maior frequência alterações na linguagem, comportamento adaptativo e socioemocional. As variáveis classe socioeconômica CDE, leucomalácia periventricular, displasia broncopulmonar e sexo masculino contribuíram para reduzir os escores de desenvolvimento.

**Palabras clave:**

Rev Soc Bol Ped 2014; 53 (2): 94-104: Prematuro, recém-nascido de muito baixo peso, desenvolvimento infantil.

## Introdução

A prematuridade é uma das principais causas de morbimortalidade e alteração do desenvolvimento neurológico infantil<sup>1-3</sup>. O reconhecimento precoce de alterações do neurodesenvolvimento propicia a inclusão da criança em programas específicos de intervenção, minimizando os riscos de disfunções irreversíveis e melhorando a sua qualidade de vida<sup>4,5</sup>.

Dentre os instrumentos disponíveis para avaliação do desenvolvimento, as escalas Bayley de desenvolvimento infantil são as mais utilizadas em prematuros<sup>6</sup>. As duas versões iniciais das escalas Bayley avaliam dois índices de desenvolvimento: o mental, que engloba a avaliação cognitiva e de linguagem, e o desenvolvimento psicomotor<sup>7</sup>.

A segunda versão (Bayley II) foi amplamente utilizada em pesquisas<sup>8-10</sup>, sendo uma limitação do método o fato de o componente cognitivo ser avaliado pela medida combinada de cognição e linguagem. Tal fato significa que se o índice de desenvolvimento mental da versão II for baixo, pode representar atraso na linguagem ou na parte cognitiva ou ambos. Assim, a versão III do método foi desenvolvida em 2006 para separar o índice de desenvolvimento mental em habilidades cognitivas e de linguagem e o índice de desenvolvimento psicomotor em motor fino e grosso<sup>6,7</sup>.

-2.81), motor (-10.67; 95%CI:-19.74 to -1.59) and adaptive behavior scores (-21.52; 95%CI: -35.60 to -7.44). The female sex was associated with higher motor (10.67; 95%CI: 2.77 to 12.97), language (15.74; 95%CI: 7.39 to 24.09) and social-emotional developmental scores (10.27; 95%CI: 1.08 to 19.46).

**Conclusions:** Very low birth weight preterm infants aged from 18 to 24 months of corrected age presented more frequently language, social-emotional and adaptive-behavior delays. The variables: social classes CDE, periventricular leukomalacia, bronchopulmonary dysplasia and male sex reduced the neurodevelopmental scores.

**Key words:**

Rev Soc Bol Ped 2014; 53 (2): 94-104: Infant premature, very low birth weight infant, child development.

Entretanto, ainda são poucos os estudos com a aplicação das escalas Bayley III em prematuros com risco de atraso de neurodesenvolvimento, sobretudo no Brasil<sup>11</sup>.

Nesse contexto, os objetivos desse estudo foram avaliar a prevalência de atraso cognitivo, motor, de linguagem, socioemocional e de comportamento adaptativo em prematuros de muito baixo peso ao nascer e identificar os fatores associados às variações nos escores de desenvolvimento.

## Métodos

Estudo transversal realizado no Ambulatório de Prematuros da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo. Esse projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, obtendo-se o Consentimento Livre e Esclarecido dos pais.

Foram incluídas crianças com idade corrigida de 18 a 24 meses, nascidas com idade gestacional inferior a 37 semanas e peso inferior a 1.500 g, em acompanhamento no Ambulatório de Prematuros da instituição. Os critérios de exclusão foram: malformação congênita, síndrome genética, infecção congênita sintomática ao nascimento, surdez e cegueira.

Foram coletadas características demográficas e clínicas maternas, neonatais e pós-neonatais, por con-

sulta ao prontuário da criança durante a internação na unidade neonatal e seguimento ambulatorial, além de entrevista com os pais.

A hemorragia peri-intraventricular e a leucomalácia periventricular foram diagnosticadas por exame ultrassonográfico de crânio seriado, segundo rotina do serviço: primeiro exame entre 4-7 dias de vida, segundo entre 10-14 e terceiro com 30 dias de vida. Além disso, em recém-nascidos com peso ao nascer < 1.000 g, realiza-se ressonância magnética pré-alta. Para hemorragia peri-intraventricular, foram utilizados os critérios de Papile et al.<sup>12</sup>. Para o diagnóstico da leucomalácia, considerou-se a lesão cística ou focal da substância branca, imagens de ecodensidade difusa persistente por mais de 2 semanas ou diagnóstico por ressonância magnética<sup>13,14</sup>.

A sepse clínica foi considerada na presença de sinais clínicos de infecção e necessidade de antibioterapia, com ou sem hemocultura positiva<sup>15,16</sup>.

Em relação à displasia broncopulmonar, considerou-se a dependência de oxigênio com 36 semanas de idade gestacional corrigida<sup>17</sup>.

Para avaliar o desenvolvimento, foram utilizadas as escalas Bayley de desenvolvimento infantil III<sup>6</sup>, aplicadas sempre pela mesma pesquisadora, em ambiente tranquilo.

Para caracterizar o desenvolvimento, foram definidas duas categorias para cada uma das cinco subescalas da Bayley III:

- Normal: escore composto igual ou maior a 85 (desenvolvimento normal ou acelerado).
- Alterado: escore composto menor que 85 (desenvolvimento leve, moderado ou significativamente atrasado).

Para não interferir na avaliação das escalas de desenvolvimento, a coleta de dados demográficos e clínicos foi realizada após a aplicação das referidas escalas. As variáveis numéricas foram expressas em mediana (variação) e comparadas pelo teste de Mann-Whitney, ou média e desvio padrão e compa-

radas por teste *t* de Student. As variáveis categóricas foram expressas em número e porcentagem e comparadas pelo qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Os fatores associados aos escores de desenvolvimento foram analisados por regressão linear univariada e múltipla. Foram incluídas na análise univariada os fatores que, do ponto de vista clínico, poderiam influenciar nos escores de desenvolvimento. Na regressão linear múltipla, foram incluídas até cinco variáveis em cada modelo, de acordo com sua significância clínica e/ou estatística ( $p < 0,2$ ).

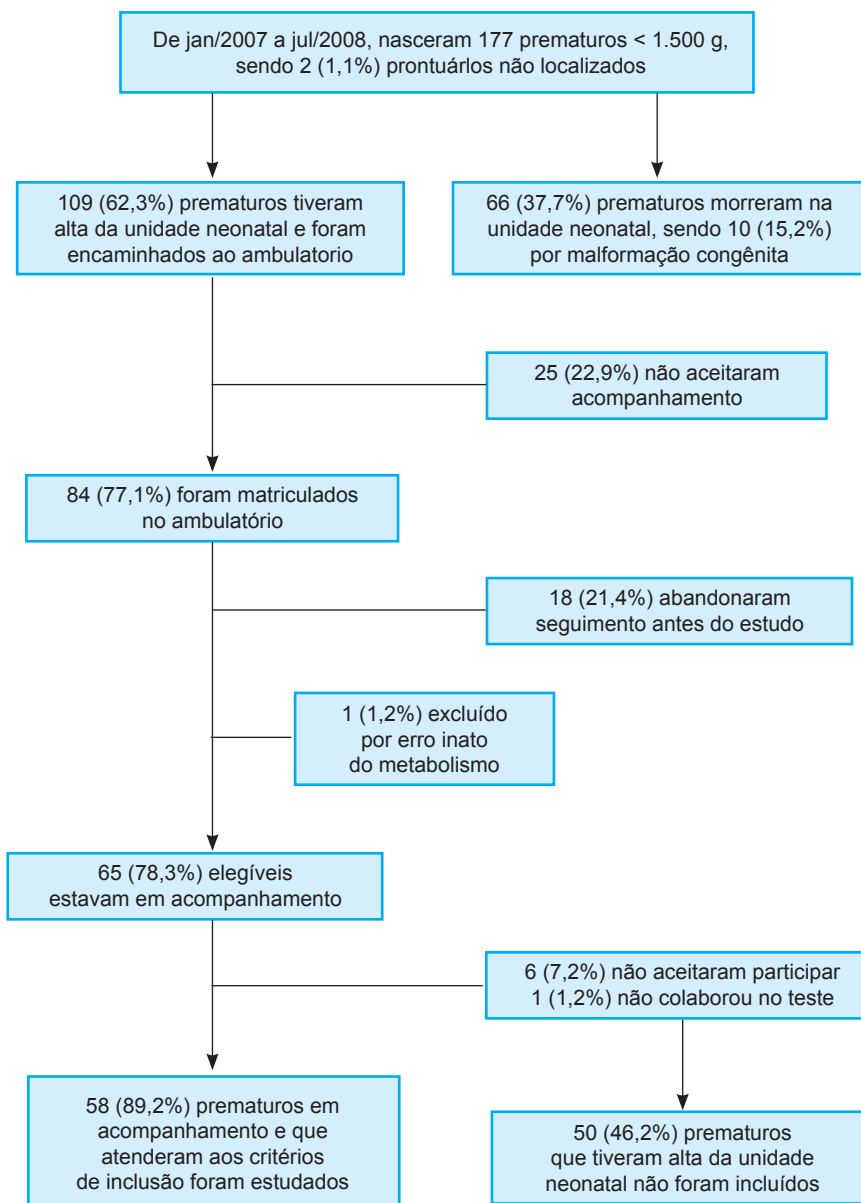
As análises estatísticas foram realizadas no programa SPSS for Windows, versão 17.0 (Chicago, IL, USA), estabelecendo-se nível de significância estatística em 5%.

## Resultados

Das 177 crianças nascidas de janeiro de 2007 a julho de 2008, não foi possível localizar dois (1,1%) prontuários. Das 175 crianças identificadas, 66 (37,7%) evoluíram para óbito na unidade, e 109 (62,3%) tiveram alta. Destas, 25 (22,9%) os pais optaram por não matricular no ambulatório. Das 84 crianças matriculadas, 18 (21,4%) abandonaram o seguimento antes do estudo e uma (1,2%) foi excluída por erro inato do metabolismo. Das 65 crianças em acompanhamento na época, seis (9,2%) não foram incluídas por recusa dos pais e uma (1,5%) não colaborou na realização dos testes. Dessa forma, foram estudadas 58 (89,9%) crianças elegíveis, que estavam efetivamente em acompanhamento, o que correspondeu a 53,7% das crianças que tiveram alta da unidade neonatal e obedeceram aos critérios de inclusão (Figura 1).

Realizou-se uma análise comparativa entre os prematuros incluídos e não incluídos no estudo, em relação às principais variáveis maternas e neonatais que poderiam influenciar nos escores de desenvolvimento (Tabela 1). Observou-se que os dois grupos diferiram apenas na idade materna e no uso de corticosteroides antenatal. Essas duas variáveis foram

**Figura 1 - Fluxograma dos prematuros envolvidos no estudo**



então testadas no modelo de regressão univariado, mostrando que nenhuma delas foi significativa para nenhuma das áreas de desenvolvimento ( $p > 0,2$ ).

As escalas Bayley foram aplicadas em média com  $20,6 \pm 1,8$  meses de idade corrigida, com duração de 60 a 120 minutos.

Das crianças avaliadas, quatro (6,9%) apresentaram alteração cognitiva; quatro (6,9%), motora; 17 (29,3%), de linguagem; 16 (27,6%), socioemocional; e 22 (37,9%), comportamento adaptativo.

As crianças com alteração cognitiva apresentaram menor Apgar no 1º ( $5,0 \pm 1,8$  versus  $7,3 \pm 1,6$ ;  $p = 0,008$ ) e no 5º minuto ( $7,3 \pm 1,5$  versus  $8,8 \pm 0,6$ ;  $p < 0,001$ ) e maior frequência de sepse clínica (100 versus 35,2%;  $p = 0,021$ ), comparadas às sem alteração cognitiva. Na presença de alteração motora, observou-se menor escore de Apgar no 5º minuto ( $7,5 \pm 1,5$  versus  $8,7 \pm 0,7$ ;  $p = 0,015$ ) e maior ocorrência de leucomalácia periventricular (40 versus 3,8%;  $p = 0,034$ ). A alteração de linguagem ocorreu

**Tabela 1 - Características clínicas e demográficas das crianças elegíveis para o estudo, segundo sua inclusão ou não na pesquisa**

Variáveis	Incluídas (n = 58)	Não incluídas (n = 50)	p
Idade materna (anos)	30,0±7,9	26,0±6,0	0,001*
Assistência pré-natal - n (%)	53 (91,4%)	46 (92,0%)	0,635‡
Pré-eclâmpsia - n (%)	25 (43,1%)	13 (26,0%)	0,063‡
Hipertensão arterial crônica - n (%)	7 (12,1%)	9 (18,0%)	0,387‡
Corioamnionite - n (%)	4 (6,9%)	5 (10,0%)	0,581‡
Uso de corticosteroide antenatal - n (%)	18 (31,0%)	27 (54,0%)	0,016‡
Parto cesáreo - n (%)	42 (72,4%)	32 (64,0%)	0,348‡
Sexo feminino - n (%)	30 (51,7%)	27 (54,0%)	0,813‡
Idade gestacional (semanas)	30,0±2,5	29,0±3,2	0,752‡
Peso ao nascer (gramas)	1172±220	1105±245	0,138*
Apgar 1º minuto	7,2±1,7	7,1±1,5	0,918*
Apgar 1º minuto < 7	15 (25,9%)	12 (24,0%)	0,824‡
Apgar 5º minuto	8,7±0,8	8,7±0,6	0,534*
Apgar 5º minuto < 7	2 (3,4%)	0 (0%)	0,498§
Pequeno para idade gestacional - n (%)	21 (36,2%)	22 (44,0%)	0,409‡
Síndrome do desconforto respiratório - n (%)	33 (56,9%)	30 (60,0%)	0,744‡
Dependência de O <sub>2</sub> com 36 semanas - n (%)	13 (22,4%)	15 (30,0%)	0,370‡
Sepse clínica - n (%)	23 (39,7%)	27 (54,0%)	0,136‡
Hemorragia peri-intraventricular - n (%)	35 (60,3%)	29 (58,0%)	0,805‡
Leucomalácia periventricular - n (%)	5 (8,6%)	2 (4,0%)	0,447§
Retinopatia da prematuridade - n (%)	15 (25,9%)	20 (40,0%)	0,118‡
Necessidade de ventilação mecânica - n (%)	34 (58,6%)	33 (60,0%)	0,431‡
Dias de ventilação mecânica	5±9	13±8	0,051†
Uso de corticosteroide pós-natal - n (%)	3 (5,2%)	5 (10,0%)	0,467§
Dias de internação na unidade neonatal	56±24	66±4	0,227†
Pequeno para idade a termo - n (%)	44 (75,9%)	37 (74,0%)	0,752‡

O<sub>2</sub> = oxigênio.

\* Teste t de Student.

† Mann-Whitney.

‡ Qui-quadrado.

§ Teste exato de Fisher.

com maior frequência no sexo masculino (65,9 versus 17,6%;  $p = 0,001$ ), nas crianças com hemorragia peri-intraventricular (82,4 versus 51,2%;  $p = 0,027$ ) e maior tempo de internação ( $72 \pm 29$  versus  $49 \pm 19$  dias;  $p = 0,002$ ). Alteração de comportamento adaptativo foi mais frequente na presença de leucomalácia periventricular (18,2 versus 2,8%;  $p = 0,043$ ). Das 58 crianças, 31 (53,4%) apresentaram alteração em alguma área do desenvolvimento, sendo 16 (27,6%) em apenas uma área, oito (13,8%) em

duas, cinco (8,6%) em três, uma (1,7%) em quatro e uma (1,7%) nas cinco áreas.

As características das crianças com alteração de neurodesenvolvimento estão apresentadas na Tabela 2.

As medianas dos escores de desenvolvimento foram 102,0, 100,0, 93,0, 95,0 e 90,5 para as áreas cognitiva, motora, de linguagem, socioemocional e de comportamento adaptativo, respectivamente. As medianas das pontuações das crianças com al-

terações foram menores, comparadas às sem alterações ( $p < 0,001$ ), sendo 75,0 e 105,0 (cognitivo), 76,0 e 100,0 (motor), 76,0 e 100,0 (linguagem), 80,0 e 100,0 (socioemocional) e 73,0 e 101,0 (comportamento adaptativo), respectivamente.

A regressão linear múltipla mostrou que as variáveis:

- Classe socioeconômica CDE (-13,27; IC95% -21,23 a -5,31), leucomalácia periventricular (-15,21; IC95% -27,61 a -2,81) e dependência de oxigênio com 36 semanas (-8,75; IC95% -17,10 a -0,39) diminuiu o escore de desenvolvimento cognitivo, controlado para sexo, sepse clínica e uso de corticosteroides pós-natal ( $p < 0,001$ ).
- Sexo feminino (7,88; IC95% 2,77-12,97) aumentou e leucomalácia periventricular (-10,67; IC95% -19,742 a -1,597) diminuiu os escores de desenvolvimento motor, ajustados para classe socioeconômica, sepse clínica, e pequeno para a idade ao termo ( $p = 0,001$ ).
- Sexo feminino (15,74; IC95% 7,39-24,09) aumentou o escore de desenvolvimento da linguagem, controlado para classe socioeconômica, sepse clínica, hemorragia peri-intraventricular e dependência de oxigênio com 36 semanas ( $p < 0,001$ ).

- Sexo feminino (10,27; IC95% 1,08-19,47) aumentou o escore de desenvolvimento socioemocional, controlado para leucomalácia periventricular ( $p = 0,029$ ).
- Leucomalácia periventricular (-21,53; IC95% -35,609 a -7,444) diminuiu o escore de desenvolvimento de comportamento adaptativo, controlado para sexo ( $p = 0,002$ ).

## Discussão

A prevalência de alteração no desenvolvimento na área cognitiva, motora, de linguagem, socioemocional e de comportamento adaptativo encontrada no presente estudo foi de 6,9, 6,9, 29,3, 27,6 e 37,9%, respectivamente.

Pertencer à classe socioeconômica CDE se associou a menores escores cognitivos. A leucomalácia periventricular se associou a menores escores cognitivo, motor e de comportamento adaptativo. A displasia broncopulmonar se associou a menor escore cognitivo. O sexo feminino aumentou os escores de desenvolvimento da linguagem e socioemocional.

As frequências de alterações nas áreas cognitiva e motora foram inferiores e na de linguagem foi su-

**Tabela 2 - Características das crianças com atraso de neurodesenvolvimento nas áreas cognitiva, motora, de linguagem, socioemocional e de comportamento adaptativo, expressas em mediana (variação) ou frequência simples**

Variáveis	Cognitivo (n = 4)	Motor (n = 4)	Linguagem (n = 17)	Socioemocional (n = 16)	Comportamento adaptativo (n = 22)
IG (semanas)	29,8 (24,6–34,3)	31,8 (24,6–33,6)	29,7 (24,6–33,6)	30,4 (24,5–34,4)	29,9 (24,6–33,6)
Sexo feminino - n (%)	1 (25,0)	1 (25,0)	3 (17,6)	7 (43,7)	9 (40,9)
Apgar 5º minuto < 7 - n (%)	2 (50,0)	2 (50,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	1 (4,5)
Peso (g)	1.050 (585–1275)	1.267 (585–1395)	1.165 (585–1435)	1.287 (585–1410)	1.265 (585–1480)
PIG - n (%)	1 (25,0)	1 (25,0)	2 (11,8)	4 (25,0)	6 (27,3)
SDR - n (%)	3 (75)	3 (75,0)	13 (76,5)	10 (62,5)	14 (63,6)
Dependência de O2 36 semanas - n (%)	2 (50,0)	1 (25,0)	5 (29,4)	3 (18,7)	4 (18,2)
Sepse clínica n (%)	4 (100,0)	2 (50,0)	10 (58,8)	8 (50,0)	8 (36,4)
HPIV - n (%)	3 (75,0)	2 (50,0)	14 (82,3)	10 (62,5)	14 (63,6)
LPV - n (%)	1 (25,0)	2 (50,0)	2 (11,8)	3 (18,8)	4 (18,2)
Uso de corticosteroide pós-natal - n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (4,5)

HPIV = hemorragia peri-intraventricular; IG = idade gestacional; LPV = leucomalácia periventricular; O2 = oxigênio; PIG = pequeno para idade gestacional; SDR = síndrome do desconforto respiratório.

perior à observada por Anderson et al.<sup>18</sup>, que encontraram atrasos em 13,0, 16,0 e 21,0%, respectivamente, para as áreas cognitiva, motora e de linguagem em prematuros extremos, aos 2 anos, avaliados por Bayley III. A menor frequência de alteração cognitiva e motora pode ser decorrente da maior idade gestacional e peso ao nascer observada no presente estudo, além de menor frequência de displasia broncopulmonar (22,4 versus 48,0%) e de uso de corticosteroides pós-natal (5,2 versus 19,0%). Por outro lado, a menor frequência de atraso de linguagem pode refletir o melhor nível de escolaridade observada naquela pesquisa.

Os valores médios dos escores encontrados nessa pesquisa foram de 102 para o cognitivo, 100 para o motor, 93 para o da linguagem, 95 para o socioemocional e 90,5 para o de comportamento adaptativo. Encontramos apenas um estudo que avaliou o escore socioemocional e de comportamento adaptativo em prematuros pela Bayley III. Tal estudo avaliou 20 prematuros, observando escores médios de 90 e 93 no desenvolvimento socioemocional e de comportamento adaptativo e de 96, 95 e 100 nas áreas cognitiva, motora e de linguagem<sup>19</sup>.

Já para as áreas cognitiva, motora e de linguagem, Anderson et al. mostraram valores semelhantes aos do presente estudo, exceto pelo escore cognitivo, que foi discretamente inferior ( $96,9 \pm 13,6$ )<sup>18</sup>. Bode et al. encontraram escores médios de 92 e 97, respectivamente para a área cognitiva e motora, em prematuros extremos aos 2 anos de idade, avaliados pela Bayley III<sup>20</sup>. A diferença no peso ao nascer e na idade gestacional pode ter influenciado nos resultados dos dois estudos. Entretanto, a maior prevalência de leucomalácia periventricular e de hemorragia peri-intraventricular encontrada no presente estudo pode ter contribuído para igualar o escore de desenvolvimento motor entre os dois estudos.

Um estudo brasileiro com prematuros de muito baixo peso ao nascer, avaliados pela Bayley II, mostrou frequência de índice de desenvolvimento mental (MDI) < 85 em 24 (38,7%) crianças e índi-

ce de desenvolvimento psicomotor (PDI) < 85 em 16 (25,8%) prematuros aos 22-24 meses de idade corrigida. Comparativamente ao presente estudo, a diferença entre os percentuais de déficit pode ser atribuída à diferença na frequência da leucomalácia periventricular e no método utilizado para avaliação do desenvolvimento<sup>10</sup>.

As diferenças estruturais dos métodos Bayley II e Bayley III dificultam as comparações dos escores e dos índices de atraso obtidos nos dois métodos. Maguire et al. encontraram uma frequência de atraso no desenvolvimento mental de 21,3% e motor de 31,6% em uma população semelhante a do presente estudo, ou seja, prematuros com idade gestacional inferior a 32 semanas e peso médio de 1.261g, avaliados pelo método Bayley II, aos 2 anos<sup>21</sup>.

Esses estudos sugerem que a Bayley III poderia subestimar os índices de atrasos<sup>10,21</sup>. Da mesma forma, estudos recentes mostraram que o escore cognitivo obtido na aplicação da Bayley III foi significativamente maior ao MDI avaliado por Bayley II em recém-nascidos a termo e prematuros<sup>22</sup>. Com o objetivo de interpretar as diferenças entre os dois métodos, Lowe et al.<sup>22</sup>, por análise de covariância, desenvolveram uma fórmula matemática para converter o escore obtido na Bayley III para escores de Bayley II (escore de Bayley III =  $[0,59 \times \text{Bayley II}] + 52$ ).

Por outro lado, Moore et al.<sup>7</sup> mostraram que escores de MDI (Bayley II) e escores cognitivo e de linguagem (Bayley III) diferiram de forma heterogênea, conforme o valor do escore. Assim, para MDI > 85, os correspondentes valores da Bayley III eram semelhantes. Entretanto, para escores de MDI < 70, o valor preditivo positivo da Bayley III foi de 78%. Por essa razão, os autores propuseram utilizar ponto de corte de Bayley III inferior a 80 para detectar comprometimento moderado/grave com sensibilidade de 89% e especificidade de 99%, comparado com 58 e 100%, respectivamente, quando se adotava o ponto de corte de Bayley III inferior a 70.

A comparação dos grupos com e sem alterações nas subescalas de desenvolvimento desta pesquisa mostrou que o Apgar no 1º e no 5º minuto, a infecção de trato urinário e a sepse foram mais frequentes nas crianças com alteração cognitiva; entretanto, tais fatores não apresentaram significância estatística na regressão linear múltipla.

Resultados semelhantes em relação à presença de infecção foram encontrados na literatura. Silveira & Procianoy<sup>10</sup> não encontraram associação significativa entre níveis de citocinas interleucinas (IL), IL-6, IL-8, IL-10, IL-1 $\beta$  e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) em prematuros com risco de sepse precoce e déficit de desenvolvimento mental aos 22-24 meses de idade corrigida, avaliados por Bayley II. Schlapbach et al. avaliaram a repercussão de sepse com hemocultura positiva em 541 prematuros com menos de 28 semanas, aos 2 anos de idade, por Bayley II. Por análise multivariada, os autores avaliaram os prognósticos comprometimento neurológico (MDI ou PDI < 70) ou paralisia cerebral. Nesse estudo, a sepse com hemocultura positiva aumentou a chance de paralisia cerebral [odds ratio (OR) = 3,23 (IC95% 1,23-8,48); p = 0,017], com tendência a maior chance de alteração neurológica [OR = 1,69 (IC95% 0,96-2,98); p = 0,067]. Entretanto, a suspeita de sepse sem hemocultura positiva não se associou a alteração neurológica aos 2 anos<sup>23</sup>.

A comparação dos grupos com e sem alteração no desenvolvimento também mostrou maior frequência de leucomalácia periventricular naquelas com alteração motora e comportamento adaptativo e de hemorragia peri-intraventricular nas crianças com alteração de linguagem. Esses fatores foram reconhecidos como indicadores de risco para atrasos de neurodesenvolvimento em outro estudo<sup>24</sup>.

A análise dos fatores associados aos escores de desenvolvimento confirmou que a leucomalácia periventricular diminuiu o escore de desenvolvimento cognitivo, motor e de comportamento adaptativo. Da mesma forma, Vohr et al. observaram que a hemorragia peri-intraventricular graus 3/4 e leuco-

malácia periventricular representaram fatores associados ao maior risco de alteração do neurodesenvolvimento<sup>25</sup>, semelhante ao observado no estudo de Silveira & Procianoy<sup>10</sup>, em que a leucomalácia periventricular aumentou a chance de menor desenvolvimento psicomotor em prematuros de muito baixo peso.

Na presente pesquisa, observou-se que a displasia broncopulmonar se associou a menor escore de desenvolvimento cognitivo, similar ao observado na literatura<sup>26</sup>. Outro estudo avaliou o efeito da doença pulmonar crônica (necessidade de oxigênio com 36 semanas) aos 2 anos, por Bayley II, em 915 prematuros nascidos antes de 28 semanas de idade gestacional.

Nesse estudo, a frequência de MDI < 55 foi de 9, 12 e 18%, e de PDI < 55 foi de 7, 10 e 20%, respectivamente, para prematuros sem doença pulmonar, com doença pulmonar e sem necessidade de ventilação mecânica e com doença pulmonar mais necessidade de ventilação mecânica<sup>27</sup>.

No nosso meio, Martins et al.<sup>28</sup> avaliaram o desenvolvimento psicomotor por Bayley II em uma amostra de 152 prematuros de muito baixo peso, dos quais 13,2% apresentaram displasia broncopulmonar (necessidade de oxigênio com 36 semanas). Tais autores encontraram uma incidência elevada de alteração motora (PDI < 85) aos 6 meses de idade corrigida tanto nas crianças com displasia (95,0%) quanto naqueles que não tiveram a displasia (47,7%). A elevada frequência de alteração neurológica foi atribuída em parte à avaliação precoce antes dos 2 anos de idade<sup>29</sup>.

Nesse estudo, a análise de regressão logística ajustada para fatores de confusão mostrou associação significativa entre displasia e alteração no índice de desenvolvimento psicomotor (OR = 3,98; IC95% 1,04-15,1)<sup>28</sup>.

Pertencer ao sexo feminino aumentou os escores de desenvolvimento motor e de linguagem. Da mesma forma, Romeo et al. observaram maiores escores de



MDI em prematuros tardios do sexo feminino, comparados ao sexo masculino, aos 18 meses, avaliados por Bayley II<sup>30</sup>. Outros estudos também apontaram o sexo feminino como fator protetor no desenvolvimento neurológico<sup>25,31</sup>.

Pertencer à classe socioeconômica CDE diminuiu o escore de desenvolvimento cognitivo. Em relação ao desenvolvimento cognitivo, os fatores ambientais, em especial o baixo nível socioeconômico, são decisivos para tais alterações, sugerindo que, à medida que ocorre o crescimento dessas crianças, os fatores ambientais se tornam mais importantes que os biológicos<sup>32</sup>. O estudo de Voss et al. mostrou que em prematuros extremos, os fatores associados ao déficit de quociente intelectual foram menor nível educacional das mães (OR = 21,9;  $p < 0,001$ ) e hemorragia peri-intraventricular (OR = 6,9;  $p < 0,005$ )<sup>33</sup>.

A principal limitação deste estudo refere-se à elevada perda de seguimento de prematuros com critérios de inclusão.

Entretanto, a comparação entre prematuros incluídos e não incluídos mostrou que os dois grupos eram semelhantes em relação aos principais fatores de risco para o desenvolvimento, diferindo apenas em relação à idade materna e taxa de utilização de corticosteroides antenatal.

A maior porcentagem de uso de corticosteroides antenatal observada nos prematuros não incluídos pode ter contribuído para diminuir a gravidade da displasia broncopulmonar em prematuros mais maduros e diminuir a mortalidade em prematuros extremos<sup>34</sup>, entretanto a frequência de displasia broncopulmonar foi semelhante nos dois grupos (22,4 versus 30,0%;  $p = 0,370$ ) e, da mesma forma, semelhante aos referidos pelo Grupo Colaborativo Neocosur (rede neonatal do Cone Sul) em prematuros de muito baixo peso (24,0%)<sup>35</sup>.

Além disso, a idade materna e o uso de corticosteroide antenatal, ao serem testados no modelo de regressão linear univariada, não apresentaram sig-

nificância estatística para nenhum dos escores de desenvolvimento ( $p > 0,2$ ).

Na análise post-hoc, observou-se que para o tamanho de amostra incluída e um erro alfa de 5%, para atraso cognitivo e motor, a precisão absoluta foi 7%. Para atraso de linguagem, socioemocional e de comportamento adaptativo, a amostra incluída forneceu uma precisão absoluta de 12-13%, mostrando que maior tamanho de amostra poderia ter melhorado a acurácia desses índices.

Dessa forma, concluiu-se que prematuros de muito baixo peso ao nascer apresentaram frequência expressiva de atrasos no desenvolvimento na idade corrigida de 18 a 24 meses, sendo mais frequentes as alterações na área de linguagem, comportamento adaptativo e socioemocional. As variáveis: classe socioeconômica CDE, leucomalácia periventricular, displasia broncopulmonar e sexo masculino contribuíram para reduzir os escores de desenvolvimento avaliados pela Bayley III.

## Referências

1. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371:75-84.
2. Eichenwald EC, Stark AR. Management and outcomes of very low birth weight. *N Engl J Med*. 2008;358:1700-11.
3. Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson AR. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343:378-84.
4. Doyle LW, Roberts G, Anderson PJ; Victorian Infant Collaborative Study Group. Outcomes at age 2 years of infants < 28 weeks' gestational age born in Victoria in 2005. *J Pediatr*. 2010;156:49-53.
5. Vohr B, Wright LL, Hack M, Aylward G, Hirtz D. Follow-up care of high-risk infants. *Pediatrics*. 2004;114:S1377-97.
6. Bayley N. Bayley Scales of Infant Development III. San Antonio, TX: The American Psychological Corporation; 2006.
7. Moore T, Johnson S, Haider S, Hennessy E, Marlow N. Relationship between test scores using the second

- and third editions of the Bayley Scales in extremely preterm children. *J Pediatr*. 2012;160:553-8.
8. Vohr BR, O'Shea M, Wright LL. Longitudinal multicenter follow-up of high-risk infants: why, who, when, and what to assess. *Semin Perinatol*. 2003;27:333-42.
  9. Schlapbach LJ, Ersch J, Adams M, Bernet V, Bucher HU, Latal B. Impact of chorioamnionitis and preeclampsia on neurodevelopmental outcome in preterm infants below 32 weeks gestational age. *Acta Paediatr*. 2010;99:1504-9.
  10. Silveira RC, Procianoy RS. High plasma cytokine levels, white matter injury and neurodevelopment of high risk preterm infants: assessment at two years. *Early Hum Dev*. 2011;87:433-7.
  11. Freitas M, Kernkraut AM, Guerrero SM, Akopian ST, Murakami SH, Madaschi V, et al. Acompanhamento de crianças prematuras com alto risco para alterações do crescimento e desenvolvimento: uma abordagem multiprofissional. *Einstein*. 2010;8:180-6.
  12. Papile LA, Munsick-Bruno G, Schaefer A. Relationship of cerebral intraventricular hemorrhage and early childhood neurologic handicaps. *J Pediatr*. 1983;103:273-7.
  13. Silveira RC, Procianoy RS. Lesões isquêmicas cerebrais no recém-nascido pré-termo de muito baixo peso. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81:S23-32.
  14. Horsch S, Skiöld B, Hallberg B, Nordell B, Nordell A, Mosskin M, et al. Cranial ultrasound and MRI at term age in extremely preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2010;95:F310-4.
  15. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control*. 1988;16:128-40.
  16. Stoll BJ, Hansen N. Infections in VLBW infants: studies from the NICHD Neonatal Research Network. *Semin Perinatol*. 2003;27:293-301.
  17. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1723-9.
  18. Anderson PJ, De Luca CR, Hutchinson E, Roberts G, Doyle LW; Victorian Infant Collaborative Group. Underestimation of developmental delay by the new Bayley-III Scale. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010;164:352-6.
  19. Huang JH, Huang HL, Chen HL, Lin LC, Tseng HI, Kao TJ. Inattention and development of toddlers born in preterm and with low birth weight. *Kaohsiung J Med Sci*. 2012;28:390-6.
  20. Bode MM, D'Eugenio DB, Forsyth N, Coleman J, Gross CR, Gross SJ. Outcome of extreme prematurity: a prospective comparison of 2 regional cohorts born 20 years apart. *Pediatrics*. 2009;124:866-74.
  21. 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;123:1081-7.
  22. Lowe JR, Erickson SJ, Schrader R, Duncan AF. Comparison of the Bayley II Mental Developmental Index and the Bayley III Cognitive Scale: are we measuring the same thing? *Acta Paediatr*. 2012;101:e55-8.
  23. Schlapbach LJ, Aebischer M, Adams M, Natalucci G, Bonhoeffer J, Latzin P, et al. Impact of sepsis on neurodevelopmental outcome in a Swiss National Cohort of extremely premature infants. *Pediatrics*. 2011;128:e348-57.
  24. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA*. 2004;292:2357-65.
  25. 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.
  26. Van Marter LJ, Kuban KC, Allred E, Bose C, Dammann O, O'Shea M, et al. Does bronchopulmonary dysplasia contribute to the occurrence of cerebral palsy among infants born before 28 weeks of gestation? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011;96:F20-9.
  27. Laughon M, O'Shea MT, Allred EN, Bose C, Kuban K, Van Marter LJ, et al. Chronic lung disease and developmental delay at 2 years of age in children born before 28 weeks' gestation. *Pediatrics*. 2009;124:637-48.
  28. Martins PS, Mello RR, Silva KS. Bronchopulmonary dysplasia as a predictor factor for motor alteration at 6 months corrected age in premature infants. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010;68:749-54.
  29. Rugolo LM. Crescimento e desenvolvimento a longo prazo do prematuro extremo. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81:S101-10.
  30. Romeo DM, Di Stefano A, Conversano M, Ricci D, Mazzone D, Romeo MG, et al. Neurodevelopmental

- outcome at 12 and 18 months in late preterm infants. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010;14:503-7.
31. Tyson JE, Parikh NA, Langer J, Green C, Higgins RD; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Intensive care for extreme prematurity – moving beyond gestational age. *N Engl J Med*. 2008;358:1672-81.
  32. Fawer CL, Besnier S, Forcada M, Buclin T, Calame A. Influence of perinatal, developmental and environmental factors on cognitive abilities of preterm children without major impairments at 5 years. *Early Hum Dev*. 1995;43:151-64.
  33. Voss W, Jungmann T, Wachtendorf M, Neubauer AP. Long-term cognitive outcomes of extremely low-birth-weight infants: the influence of the maternal educational background. *Acta Paediatr*. 2012;101:569-73.
  34. Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia: old problem, new presentation. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82:2-3.
  35. Tapia JL, Agost D, Alegria A, Standen J, Escobar M, Grandi C, et al. Bronchopulmonary dysplasia: incidence, risk factors and resource utilization in a population of South American very low birth weight infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82:15-20.

**Correspondência:**

Ana Lucia Goulart  
Rua Dr. Diogo de Faria, 764, Vila Clementino  
CEP 04037-002 - São Paulo, SP  
Tel.: (11) 5571.9277  
Fax: (11) 5084.0535  
E-mail: analugoulart@uol.com.br