

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

CRISTIANE VALÉRIA BATISTA PEREIRA ABDO

AVALIAÇÃO DO PERFIL METABÓLICO DE CRIANÇAS ESCOLARES DE 5 A 8 ANOS, NASCIDAS PRÉ-TERMO

BELO HORIZONTE 2019

CRISTIANE VALÉRIA BATISTA PEREIRA ABDO

AVALIAÇÃO DO PERFIL METABÓLICO DE CRIANÇAS ESCOLARES DE 5 A 8 ANOS, NASCIDAS PRÉ-TERMO

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Medicina.

Área de Concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Orientadora: Professora Ivani Novato Silva

Coorientadora: Professora Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana

Belo Horizonte 2019

Abdo, Cristiane Valéria Batista Pereira.
AB135a Avaliação do perfil metabólico de crianças escolares de 5 a 8 anos, nascidas pré-termo [manuscrito]. / Cristiane Valéria Batista Pereira Abdo. - Belo Horizonte: 2019.
65f.: il.
Orientador (a): Ivani Novato Silva.
Coorientador (a): Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana.
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Recém-Nascido Prematuro. 2. Metabolismo. 3. Obesidade. 4. Crescimento. 5. Prevalência. 6. Dissertação Acadêmica. I. Silva, Ivani Novato. II. Viana, Maria Cândida Ferrarez Bouzada. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV.
Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

UFMG

FOLHA DE APROVAÇÃO

PERFIL METABÓLICO DE CRIANÇAS NASCIDAS PRÉ TERMO

CRISTIANE VALÉRIA BATISTA PEREIRA ABDO

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Saúde da Criança e do Adolescente, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde, Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração em Ciências da Saúde.

Aprovada em 25 de fevereiro de 2019, pela banca constituída pelos membros:

Prof.ª Ivani Novato Silva - Orientadora
UFMG

Prof.ª Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana – Coorientadora
UFMG

Prof.ª Luana Caroline dos Santos
UFMG

Prof.ª Márcia Gomes Penido Machado
UFMG

Belo Horizonte, 25 de fevereiro de 2019.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS – PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS DA SAÚDE – SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE**

Reitora: **Profa. Sandra Regina Goulart Almeida**

Vice-Reitor: **Prof. Alessandro Fernandes Moreira**

Pró-Reitor de Pós-Graduação: **Prof. Fabio Alves da Silva Junior**

Pró-Reitor de Pesquisa: **Prof. Mário Fernando Montenegro Campos**

Diretor da Faculdade de Medicina: **Prof. Humberto José Alves**

Vice-Diretora da Faculdade de Medicina: **Profa. Alamanda Kfoury Pereira**

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: **Prof. Tarcizo Afonso Nunes**

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: **Profa. Eli Iola Gurgel Andrade**

Chefe do Departamento de Pediatria: **Profa. Mônica Maria de Almeida Vasconcelos**

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente: **Profa. Roberta Maia de Castro Romanelli**

Subcoordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente: **Profa. Débora Marques de Miranda**

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente:

Profa. Ana Cristina Simões e Silva – Titular
Prof. Eduardo Araújo de Oliveira – Suplente

Prof. Jorge Andrade Pinto – Titular
Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira – Suplente

Profa. Helena Maria Gonçalves Becker – Titular
Profa. Ana Cristina Côrtes Gama – Suplente

Profa. Roberta Maia de Castro Romanelli – Titular
Profa. Luana Caroline dos Santos – Suplente

Profa. Juliana Gurgel Gianetti – Titular
Profa. Ivani Novato Silva – Suplente

Profa. Débora Marques de Miranda – Titular
Prof. Leandro Fernandes Malloy Diniz – Suplente

Prof. Sérgio Veloso Brant Pinheiro – Titular
Prof. Cássio da Cunha Ibiapina – Suplente

Profa. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana – Titular
Profa. Lêni Márcia Anchieta - Suplente

Ariene Silva do Carmo – Discente Titular
Luana Lara Rocha – Discente Suplente

AGRADECIMENTOS

Tenho todos os motivos para agradecer a DEUS, que me proporcionou a vida e os caminhos que trilhei até aqui.

A meus amados pais, Antônio Maurício e Diva, que, em meio a tantas lutas, não pouparam esforços para me educarem no caminho da honestidade, verdade e do trabalho. Esta vitória também é deles!

A meus filhos amados, Sophia e Murilo, que são para mim a soma de todos os maiores afetos e que proporcionam todo o sentido e cor à minha vida.

A meu marido Rodrigo: grande amor e parceiro. Obrigada pela família que formamos, nosso grande pilar. Obrigada por entender e aceitar meus projetos como se fossem seus. Estou certa de que a vida para sempre nos fará unidos.

À Dra. Ivani Novato Silva, minha orientadora, por toda a atenção e todo o carinho com este nosso trabalho. Tenho muito orgulho de um dia ter sido sua residente e, alguns anos após, receber dela tanto acolhimento, incentivo e tamanha disponibilidade para realizar este meu sonho. Seus ensinamentos ficarão para sempre comigo! Muito obrigada.

À Dra. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana, pela coorientação, pelos momentos de aprendizagem e pela grande oportunidade de proporcionar as avaliações das crianças neste estudo, advindas do Ambulatório da Criança de Risco (ACRIAR).

À Dra. Camila Gonçalves Miranda, por todo o tempo, cuidado e atenção dedicados a este trabalho. Seu apoio e sua sabedoria fizeram toda a diferença.

A todos os pacientes e suas dedicadas famílias, que, muitas vezes entre dificuldades, aceitaram nossas solicitações por entenderem que nosso único objetivo é a tentativa de melhorar a condição de saúde, não só de suas crianças como a de várias outras.

A todos os funcionários do Laboratório Central do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFGM), em especial ao Sr. José Osvaldo, por proporcionarem,

da melhor forma possível, todas as condições necessárias para um adequado atendimento aos pacientes no laboratório.

Ao Dr. Antônio Ribeiro de Oliveira Júnior, meu eterno mestre, pelo profissionalismo e grande incentivo a este mestrado.

À Dra Isabel Cristina Gomes Moura, pela ajuda primorosa na elaboração das análises estatísticas.

Enfim, a constância da minha felicidade é totalmente proporcional à constância da minha gratidão.

“Rir muito e com frequência; ganhar o respeito de pessoas inteligentes e o afeto das crianças; merecer a consideração de críticos honestos e suportar a traição de falsos amigos; apreciar a beleza, encontrar o melhor nos outros; deixar o mundo um pouco melhor, seja por uma saudável criança, um canteiro de jardim ou uma redimida condição social; saber que ao menos uma vida respirou mais fácil porque você viveu. Isso é ter tido sucesso!”

Ralph Waldo Emerson (1803-1882)

RESUMO

Introdução: a criança nascida pré-termo e/ou pequena para a idade gestacional tem sido o foco de estudos, muitas vezes com resultados controversos, que abordam a prematuridade como precursora de alterações do metabolismo. **Objetivo:** avaliar se, em crianças nascidas pré termo, à idade de 5 a 8 anos incompletos, a prematuridade foi determinante para a ocorrência de distúrbios metabólicos. **Métodos:** estudo transversal com 60 crianças nascidas com IG abaixo de 34 semanas e/ou peso menor que 1.500 g, excluindo-se pacientes com comorbidades. Dados de nascimento e história perinatal foram obtidos por meio de avaliações de prontuários. Utilizou-se questionário para coleta de informações quanto às condições de saúde, hábitos de vida e alimentação. Foram realizadas avaliações clínicas com medidas pñdero-estaturais, além de avaliações bioquímicas com dosagens de colesterol total e frações, triglicérides, glicemia e insulina de jejum, além do cálculo do índice HOMA- IR. Foi adotado nível de significância de 5% para as análises. **Resultados:** a amostra foi composta de 60 crianças (53,3% do sexo feminino) com $6,8 \pm 0,7$ anos. A maioria (85%) foi classificada como adequada para a idade gestacional (AIG) e 15% como pequena para a idade gestacional (PIG), segundo Lubchenco e cols. Não foram observadas diferenças significativas entre as crianças PIG e AIG para as variáveis estudadas: perfil lipídico (colesterol total, HDL, LDL e triglicérides), glicemia e sensibilidade insulínica, pré-hipertensão ou hipertensão arterial sistêmica. A maior parte das crianças apresentou hábitos alimentares inadequados. À época da avaliação, as prevalências de pré-hipertensão e de hipertensão arterial sistêmica foram de 3,3% e de 5%, respectivamente. Colesterol total > 170 mg/dL foi encontrado em 19 % dos pacientes e HDL < 45 mg/ dl em 27,6 %, sendo que 6,7 % dos casos apresentavam LDL entre 110-129 mg/ dL. Valores de triglicérides ≥ 75 ocorreram em 38,3 % da amostra. Apenas duas crianças apresentaram glicemia entre 100-126 mg / dL, e índice HOMA $> 2,5$ esteve presente em oito crianças. Nenhuma dessas avaliações apresentou significância estatística nas comparações feitas, inclusive ao serem comparadas crianças PIG e AIG. Significância estatística, porém fraca, foi encontrada na correlação entre idade gestacional e níveis de VLDL ($r=0,267$ e $p=0,042$) e entre idade gestacional e os níveis de triglicérides ($r=0,265$ e $p=0,040$). Do total de crianças avaliadas, 8,3% estavam com sobrepeso e 8,3% obesas, sendo que, ao serem relacionadas a IG e a ocorrência de alterações metabólicas neste grupo, foi encontrado valor de $p < 0,01$ e $p=0,01$ para VLDL e triglicérides, respectivamente. Ainda para o grupo com obesidade ou sobrepeso, porém somente para a avaliação quanto à ocorrência alterações metabólicas, o índice HOMA-IR foi a única variável estatisticamente significativa ($p=0,002$). Aos 3 anos, 88% das crianças atingiram o *catch up* para peso e 91,1% atingiram o *catch up* para altura. **Conclusão:** o estudo não evidenciou a prematuridade como fator determinante para a ocorrência de distúrbios metabólicos entre os 5 e 8 anos de idade incompletos. A ocorrência de tais alterações não se apresentou mais frequente em pré-termos PIG quando comparados aos AIG, e, aos 3 anos de idade, a população estudada já havia adquirido peso e estatura adequados para a idade.

Palavras-chave: Pré-termo. Metabolismo. Obesidade. Crescimento. Prevalência.

ABSTRACT

Background: the child born preterm and/or small for gestational age (SGA) has been the focus of studies, often with controversial results, which address such conditions as precursor of metabolism alterations. **Objectives:** to evaluate if, in preterm born child at age 5 to 8 years incomplete, prematurity was determinant for the occurrence of metabolic disorders. **Methods:** cross-sectional study with 60 children born with IG below 34 weeks and/or weight less than 1.500 g, excluding patients with comorbidities. Birth data and perinatal history were obtained by means of medical records assessments. A questionnaire was used to collect information regarding health conditions, lifestyle habits and diet. Clinical assessments were performed with weight-statural measurements, in addition to biochemical assessments with dosages of total cholesterol and fractions, triglycerides, glycemia and fasting insulin and the calculation of the HOMA-IR index. A significance level of 5% was adopted for the analyses. **Results:** the sample consisted of 60 children (53.3% females) with 6.8 ± 0.7 years. The majority (85%) were classified as adequate for gestational age (AGA) and 15% as small for gestational age (SGA), according to Lubchenco and cols. No significant differences were observed between SGA and Aga children for the studied variables: profile Lipid (total cholesterol, HDL, LDL and triglycerides), glycemia and insulin sensitivity, pre-hypertension or systemic arterial hypertension. Most children presented inadequate dietary habits. At the time of evaluation, the prevalences of pre-hypertension and systemic arterial hypertension were 3.3% and 5%, respectively. Total cholesterol > 170 mg/dl was found in 19% of the patients and HDL < 45 mg/dl in 27.6%, and 6.7% of the cases had LDL between 110-129 mg/dl. triglyceride values ≥ 75 occurred in 38.3% of the sample. Only two children had glycemia between 100-126 mg/DL, and HOMA Index > 2.5 was present in eight children. In none of these assessments, the P value was statistically significant, including SGA and AIG children. Statistical significance, however weak, was found in the correlation between gestational age and VLDL levels ($r=0,267$ and $P=0,042$) and between gestational age and triglyceride levels ($r=0,265$ and $P=0,040$). Of the total of children evaluated, 8.3% were overweight and 8.3% obese, and when they were related to IG and the occurrence of metabolic alterations in this group, it was found P value < 0.01 and $p=0.01$ for VLDL and triglycerides, respectively. Also referring to the group with obesity or overweight, but only for the evaluation regarding the occurrence of metabolic alterations, the HOMA-IR index was the only statistically significant variable ($P=0.002$). At age 3, 88% of the children reached the catch up for weight and 91.1% reached the catch up for height. **Conclusion:** the study did not reveal prematurity as a determinant factor for the occurrence of metabolic disorders between 5 and 8 years of age. The occurrence of such alterations was not more frequent in preterm SGA when compared to AGA, and at 3 years of age the population studied had already acquired adequate weight and height for age.

Key-words: Obesity. Preterm. Metabolism. Growth. Prevalence.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|----------------|--|
| ACRIAR | Ambulatório da Criança de Risco |
| AIG | Adequado para a idade gestacional |
| AVC | Acidente vascular cerebral |
| CDC | <i>Center of Disease, Control and Prevention (Centro de Prevenção e Controle de Doenças)</i> |
| COEP | Comitê de Ética em Pesquisa |
| DM2 | Diabetes <i>mellitus</i> tipo dois |
| DP | Desvio padrão |
| DUM | Data da última menstruação |
| <i>GH</i> | <i>Growth hormone</i> |
| HAS | Hipertensão arterial sistêmica |
| <i>HOMA-IR</i> | <i>Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance</i> |
| IG | Idade gestacional |
| IGF | Fator de crescimento semelhante à insulina |
| IMC | Índice de massa corpórea |
| <i>NIH</i> | <i>National Institute of Health</i> |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| PA | Pressão arterial |
| PIG | Pequeno para a idade gestacional |
| PT | Pré-termo |
| RCEU | Restrição ao crescimento extrauterino. |
| RCIU | Restrição do crescimento intrauterino |
| RI | Resistência insulínica |
| RN | Recém-nascido |
| RNPT | Recém-nascido pré-termo |
| SIDA | Síndrome da imunodeficiência adquirida |
| UFMG | Universidade Federal de Minas Gerais |
| UNICEF | Fundo das Nações Unidas para a Infância |
| US | Ultrassonografia |
| <i>WHO</i> | <i>World Health Organization</i> |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1 – Características clínicas de 60 crianças escolares nascidas pré-termo acompanhadas no Ambulatório da Criança de Risco (ACRIAR) / UFMG no período de Junho de 2017 a Julho de 2018..... | 43 |
| Tabela 2 – Hábitos alimentares e de vida de 60 crianças escolares nascidas pré-termo acompanhadas no Ambulatório da Criança de Risco (ACRIAR) / UFMG no período de Junho de 2017 a Julho de 2018 | 44 |
| Tabela 3 – Características clínico-laboratoriais de 60 crianças escolares nascidas pré-termo e acompanhadas no Ambulatório da Criança de Risco (ACRIAR) / UFMG, no período de Junho de 2017 a Julho de 2018,segundo a classificação de Fenton | 45 |
| Tabela 4 – Associação entre a idade gestacional e características clínico-laboratoriais de 60 crianças escolares nascidas pré-termo, acompanhadas no Ambulatório da Criança de Risco (ACRIAR) / UFMG, no período de Junho de 2017 a Julho de 2018..... | 46 |
| Tabela 5 – Associação entre a idade gestacional e características clínico-laboratoriais de 60 crianças escolares nascidas pré-termo de acordo com a classificação do IMC, acompanhadas no Ambulatório da Criança de Risco (ACRIAR) / UFMG, no período de Junho de 2017 a Julho de 2018 | 46 |
| Tabela 6 – Comparação das características clínico-laboratoriais de 60 crianças escolares nascidas pré-termo segundo a classificação do IMC, acompanhadas no Ambulatório da Criança de Risco (ACRIAR) / UFMG, no período de Junho de 2017 a Julho de 2018 | 47 |

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO | 13 |
| 2 REVISÃO DE LITERATURA | 16 |
| 2.1 Introdução | 16 |
| 2.2 Prematuridade | 17 |
| 2.2.1 Definição e epidemiologia | 17 |
| 2.2.2 Causas | 18 |
| 2.2.3 Formas de avaliação da prematuridade | 19 |
| 2.2.4 O crescimento e o acompanhamento do recém-nascido pré-termo (RNPT) | 19 |
| 2.2.5 Trajetória do crescimento | 20 |
| 2.2.6 Prematuridade e riscos possíveis | 21 |
| 2.2.6.1 Riscos quanto ao neurodesenvolvimento | 21 |
| 2.2.6.2 Riscos metabólicos | 22 |
| 2.2.6.3 Riscos metabólicos e suas implicações no contexto da prematuridade | 25 |
| REFERÊNCIAS | 28 |
| 3 OBJETIVOS | 34 |
| 3.1 Objetivo geral | 34 |
| 3.2 Objetivos específicos | 34 |
| 4 CASUÍSTICA E MÉTODOS | 35 |
| 4.1 Desenho do estudo | 35 |
| 4.2 Casuística | 35 |
| 4.3 Protocolo do estudo | 36 |
| 4.3.1 Avaliação clínica e antropométrica | 37 |
| 4.3.2 Coleta e processamento de amostras | 38 |
| 4.4 Análise estatística | 39 |
| 4.5 Aspectos éticos | 39 |
| REFERÊNCIAS | 40 |
| 5 ARTIGO ORIGINAL | 41 |
| 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS | 58 |
| APÊNDICE A – TERMOS DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) | 59 |
| APÊNDICE B - QUESTIONÁRIO | 62 |
| ANEXO A - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (COEP) MEDIANTE PARECER N° 2.034.724 | 67 |

1 INTRODUÇÃO

A prematuridade se apresenta, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), como um problema global, ocorrendo em países de alta, média e baixa renda. Cerca de 15 milhões de bebês nascem prematuramente a cada ano, o que corresponde a mais de um a cada 10 bebês nascidos em todo o mundo. Em torno de 60% destes são nascidos na África subsaariana e no sul da Ásia.^[1] É considerada um dos principais indicadores de saúde de uma nação^[2], assim como a mais frequente causa de morte neonatal e a segunda mais frequente causa de morte em crianças menores de 5 anos em todo o mundo^[3].

O estudo *Born Too Soon*^[4] identificou um aumento no número de partos prematuros ocorridos no mundo, decorrentes da maior opção pela maternidade em idade mais avançada das mães, bem como da utilização de métodos de fertilização nos países mais desenvolvidos; entre os menos favorecidos, a justificativa se dá por gravidez ocorrida na adolescência e por doenças como a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA). De 1,2 milhão dos nascimentos prematuros que ocorrem no mundo em regiões de alta renda, mais de 0,5 milhão (42%) ocorrem nos Estados Unidos.

O Brasil ocupa a décima posição mundial em relação à ocorrência de partos prematuros, com 279.300 nascimentos por ano, sendo que, destes, 12.000 recém-nascidos (RN) vão a óbito por complicações secundárias à prematuridade. Dados revelam que, em 2013, 9.000 óbitos de RN prematuros ocorreram no país, o que representa 21,9% do total de óbitos entre crianças menores de cinco anos, contribuindo, assim, como parcela importante para a mortalidade infantil.^[5]

Análise realizada pelo Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF), em que foram abordadas as possíveis causas e a prevalência do nascimento prematuro no Brasil entre os anos de 2000 a 2010, revelou que as maiores taxas de nascimento prematuro ocorreram em filhos de mães com melhor escolaridade, sendo mais prevalentes nas regiões Sudeste e Sul. No ano de 2010, foram observadas as maiores prevalências de prematuridade para todas as faixas etárias, porém os maiores riscos ocorreram em mães menores de 15 anos. Observou-se, ainda, no período estudado, que a frequência de nascimentos pré-termo (PT) nas cesarianas aumentou, o que não ocorreu nos partos vaginais. Além disso, a prevalência de diferenças

entre PT e tipo de parto, que eram mínimas no ano 2000, aumentaram progressivamente ao longo do período^[6].

Mesmo em sociedades de alta renda, nas quais a terapia intensiva sofisticada melhorou a sobrevivência de bebês prematuros, o nascimento prematuro continua sendo a causa mais frequente de mortalidade infantil^[7].

Evidências epidemiológicas e experimentais sugerem uma associação entre o ambiente pré-natal adverso e o risco de desenvolvimento de desordens relacionadas ao metabolismo. Esta hipótese da origem fetal de doenças foi primeiramente proposta pelo grupo de Barker e Hales^[8], a fim de explicar associações entre o baixo peso no nascimento e o risco aumentado de resistência insulínica e doença cardiovascular em estudos de coorte retrospectivos. Visando manter órgãos nobres como o cérebro, coração e suprarrenais, alguns músculos e vísceras abdominais apresentam hipoperfusão sanguínea com restrição de nutrientes e de oxigênio, tendo como resultado final mudanças no metabolismo celular, ação enzimática e expressão de receptores hormonais.

A adaptação do feto às condições de subnutrição intraútero envolve alterações endócrinas da insulina, fator de crescimento semelhante à insulina (IGF), hormônio de crescimento (GH), do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e, possivelmente, do eixo hipófise-gonadal.^[9]

Crianças pré-termo são consideradas particularmente susceptíveis a desenvolver uma programação de condições desfavoráveis à saúde, tendo em vista seu padrão alterado de crescimento uterino. A maioria exibe crescimento e ganho de peso insatisfatórios durante o período pós-natal inicial, desde o nascimento até a idade a termo corrigida para a idade gestacional. Posteriormente, a maioria passa por um espontâneo e rápido *catch-up* de crescimento de acordo com sua trajetória genética.^[10]

Aceleração do crescimento e maior ingestão de nutrientes no período pós-natal imediato estão também associadas a riscos metabólicos tardios em crianças nascidas prematuramente, enfatizando o papel crítico da nutrição no início da vida.^[11]

Independente da presença de restrição do crescimento, crianças pré-termo são vulneráveis à restrição de crescimento extrauterino durante a permanência e após a alta hospitalar, o que está associado ao acúmulo de proteínas e aos déficits de energia. O objetivo do manejo nutricional de neonatos pré-termo é o alcance de padrões de crescimento que se aproximem

dos padrões de crescimento fetal intrauterino^[12]. Isso é de relevância clínica, uma vez que a restrição ao crescimento extrauterino e os déficits proteicos e calóricos associados não só resultam em menor velocidade de crescimento, como também se associam a maiores morbidades neonatais^[13].

Nos últimos anos, o termo “origem fetal/programação” tem sido substituído por “origem do desenvolvimento/programação”, a fim de acomodar o conceito mais aceito de que a programação pode continuar no período pós-natal precoce.^[14]

Estudo longitudinal conduzido por Embleton e cols. investigou a associação entre ganho de peso na primeira infância e na infância tardia com marcadores tardios de síndrome metabólica em adolescentes nascidos pré-termo, tendo concluído que, no início da infância, o ganho de peso não impactou a condição metabólica na adolescência, ao contrário do rápido ganho de peso em fase posterior da infância, o que deve ser desencorajado^[15].

Tendo em vista a escassez de estudos na população brasileira, correlacionando a condição de nascer pré-termo à ocorrência de eventos metabólicos, propôs-se um estudo que não só descreva a possibilidade de ocorrência ou não dessa associação, como também avalie a correlação da prematuridade com aspectos antropométricos da população estudada e quanto ao *catch-up* de crescimento aos 3 anos de idade.

A apresentação da dissertação foi organizada sob a forma de artigo, de acordo com o regimento do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração Saúde da Criança e do Adolescente, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). É constituída pelos seguintes tópicos: introdução (justificativa do trabalho), revisão da literatura, objetivos e métodos, redigidos de forma convencional, seguidos de um artigo original que contém resultados, discussão e conclusão. As referências bibliográficas estão dispostas ao final de cada seção. Para as citações, foi utilizado o sistema Vancouver, elaborado por um grupo de editores das principais publicações biomédicas internacionais na cidade de Vancouver, no Canadá, em 1979, e atualizado periodicamente.^[16]

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Introdução

O nascimento pré-termo é o maior fator de risco para a morbidade e mortalidade na infância, não só no período neonatal imediato, como também na adolescência e idade adulta.^[17]

A trajetória de crescimento fetal, ao determinar um retardo de crescimento intrauterino (RCIU), pode imprimir a este feto condições propícias à prematuridade, e é neste contexto que vários estudos^[18] têm abordado problemas quanto ao desenvolvimento auxológico e à ocorrência de desordens metabólicas nesta população.

A resposta dos sistemas orgânicos às demandas do ambiente extrauterino e o suporte de vida prestado têm um importante impacto na saúde destas crianças a curto e longo prazo e no desfecho do neurodesenvolvimento. Os resultados são também influenciados pela causa do nascimento prematuro, por fatores de risco maternos e familiares e pelo ambiente extrauterino, incluindo cuidados intensivos neonatais, cuidados em domicílio e na comunidade.^[19]

Vários estudos têm identificado o nascimento pré-termo como fator de risco para a ocorrência de componentes da síndrome metabólica em uma fase posterior de vida, incluindo aumento da pressão arterial^[20] e resistência insulínica^[21]. Entretanto, outros estudos não indicaram um impacto negativo do nascimento prematuro em relação à aterosclerose^[22], assim como sobre a sensibilidade insulínica^[23].

Uma das maiores coortes já existentes, *The Helsinki Birth Cohort Study*, estudo único com mais de 13.000 pessoas nascidas na cidade de Helsinque, na Finlândia, trouxe novos dados para que a abordagem de doenças do adulto seja associada ao peso e à idade ao nascer. Esses dados fornecem, inclusive, a informação de que a prematuridade, mesmo em prematuros tardios, contribui com desvantagens socioeconômicas futuras quando comparada à condição de adultos nascidos a termo, conseqüentes à imaturidade cerebral ao nascimento, a déficits cognitivos e por ausência de saúde plena da mãe.^[24]

2.2 Prematuridade

2.2.1 Definição e epidemiologia

Nascimento prematuro é definido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como sendo o que ocorre antes de 37 semanas completas de gestação ou abaixo de 259 dias, a partir do primeiro dia do último ciclo menstrual da mulher.^[25]

Tendo como base a idade gestacional (IG), a prematuridade pode ser subdividida em extrema (abaixo de 28 semanas), moderada (de 28 até menos que 32 semanas) e limítrofe (de 32 até 37 semanas completas de IG)^[26]. Existe uma relação inversa entre IG ao nascimento e o risco de morbimortalidade neonatal.^[27]

No Brasil, dados recentes obtidos pela pesquisa *Nascer no Brasil* (inquérito nacional sobre parto e nascimento) revelam que a taxa de nascimentos pré-termo (11,5%) é quase duas vezes superior à observada nos países europeus. As consequências de um nascimento prematuro extrapolam o campo da saúde física e atingem também as dimensões cognitivas e comportamentais, tornando este problema um dos maiores desafios para a saúde pública contemporânea.^[28]

Estudo publicado na revista *The Lancet* avaliou possibilidades quanto à prevenção do nascimento prematuro em 39 países de alta renda e estimou que, se cinco intervenções alcançassem alta cobertura, haveria uma redução relativa de 5% da taxa de parto prematuro entre 9,59% a 9,07% de todos os partos até 2015, evitando cerca de 58.000 partos prematuros e economizando US\$ 3 bilhões de dólares anualmente. Essas cinco intervenções foram: cessação do tabagismo, redução de várias transferências de embriões durante técnicas de reprodução assistida, cerclagem cervical, utilização de agentes de progesterona e redução da indução do parto eletivo ou parto cesáreo sem indicação médica.^[29]

Para 1,2 milhão de bebês nascidos em países de alta renda, a crescente complexidade dos cuidados intensivos neonatais no século XX mudou as chances de sobrevivência para idades gestacionais menores. Enquanto países de economia emergente têm cerca de 3,8 milhões de bebês prematuros a cada ano, outros como Turquia e Sri-Lanka reduziram à metade a mortalidade de bebês prematuros ao longo de uma década, e outros têm feito progressos mínimos.^[30]

Desde o ano de 2006 nos Estados Unidos, quando a porcentagem de nascimentos prematuros chegou a 12,8%, a taxa de nascimentos prematuros tem declinado^[31], embora exceda a de outros países desenvolvidos^[32].

2.2.2 *Causas*

Mecanismos biológicos múltiplos, que diferem entre a população, são considerados fatores desencadeantes para um nascimento pré-termo. Essas trajetórias causais são mal compreendidas, apesar das contínuas pesquisas realizadas.^[33]

As várias causas podem ser classificadas em dois amplos subtipos: (1) nascimento pré-termo espontâneo (início espontâneo do trabalho de parto ou após rotura prematura das membranas) e (2) nascimento pré-termo induzido (indução do parto ou cesárea eletiva por razões maternas ou fetais).^[34]

Um nascimento pré-termo espontâneo resulta da interação de fatores que alteram a fase uterina do repouso para a fase de contrações ativas. Seus precursores variam de acordo com a idade gestacional^[35], fatores sociais e ambientais, mas suas causas permanecem não identificáveis em até metade dos casos^[36]. Idade materna jovem ou avançada, intervalos curtos entre uma gravidez e outra, baixo índice de massa corpórea materna e gravidez múltipla têm sido associados ao aumento do risco para este tipo de nascimento, assim como infecções, estresse, excesso de atividade física e permanência na posição de pé por longos períodos.^[37]

Os números e as causas do nascimento pré-termo induzido são os mais variados. Em estudo realizado nos Estados Unidos, mais da metade de todos os partos entre 34 a 36 semanas de idade gestacional foram realizados sem indicação médica precisa.^[38] Condições clínicas subjacentes ao nascimento prematuro induzido, mas com indicação médica, englobam pré-eclâmpsia grave, rotura de placenta, rotura uterina, sofrimento fetal e restrição ao crescimento intrauterino.^[39]

2.2.3 Formas de avaliação da prematuridade

Existem muitos desafios quanto às medidas para diagnóstico de um nascimento pré-termo, que têm prejudicado a interpretação de dados em vários países, visto que ocorre uma variabilidade quanto à definição de prematuridade e quanto aos métodos utilizados para se medir a idade gestacional – a sua interpretação é dificultada.^[40] A mais acurada avaliação, considerada como padrão ouro, é a realização, de rotina, da ultrassonografia associada às medidas fetais, idealmente realizadas no primeiro trimestre.^[41]

2.2.4 Crescimento e acompanhamento do recém-nascido pré-termo (RNPT)

O crescimento é um indicador global de bem-estar desde a vida fetal e por todo o período da infância e adolescência, especialmente em pré-termos.^[42] Garantir que o crescimento pós-natal seja tão saudável quanto possível é fundamental para melhorar a sobrevivência e os resultados em longo prazo dessas crianças. Isso requer padrões mais robustos de monitorização do crescimento, o que é problemático em crianças pré-termo tendo em vista a falta de consenso quanto aos gráficos mais apropriados a serem utilizados^[43].

As curvas de crescimento intrauterino são as mais recomendadas para monitorar o crescimento de crianças pré-termo. Pelo menos 25 curvas de referência deste tipo estão disponíveis.^[44] Uma de suas desvantagens é o fato de que a criança pré-termo é menor que a criança de referência que se apresenta a termo.^[45] Além disso, após o parto prematuro, o ganho de peso e o crescimento longitudinal são mais intensos próximos do período a termo (37-40 semanas), enquanto o ganho de peso e comprimento já estão diminuindo ao final de uma gestação normal que cumpre seu tempo adequado.^[46]

As curvas de crescimento fetal são construídas com a obtenção de medidas fetais por meio de ultrassonografia. Teoricamente refletem a expectativa de crescimento para cada idade gestacional sem os efeitos da prematuridade. A desvantagem deste método é que não é muito confiável e preciso para estimar o peso fetal.^[47]

Já as curvas de crescimento pós-natais são longitudinais e construídas a partir de medições sequenciais de lactentes prematuros, considerando o atraso do crescimento extrauterino inicial.^[44]

Gráficos de crescimento personalizados e ajustados para variáveis fisiológicas, tais como peso e altura maternos, paridade e etnia foram criados. O projeto multicêntrico internacional Intergrowth produziu curvas longitudinais descritivas do crescimento, a partir de 27 semanas, incluindo RNPT de gestações de baixo risco, alimentados com leite materno. A idade gestacional foi medida de forma acurada pela combinação da ultrassonografia precoce, quando disponível, à data da última menstruação. As medidas antropométricas foram realizadas usando técnica padronizada com instrumentos adequados e calibrados. Foram excluídos recém-nascidos com restrição do crescimento intrauterino. A limitação desta curva é o número pequeno de pré-termos abaixo de 33 semanas incluídos no estudo – um total de 201 pré-termos, sendo 28 abaixo de 34 semanas. Por outro lado, graças ao delineamento longitudinal, 159 pré-termos incluídos na amostra foram pesados e medidos sete ou mais vezes. Estas curvas são robustas para pré-termos a partir de 33 semanas. A metodologia de construção das curvas e o fato de incluir população de gestantes de recém-nascidos brasileiros faz com que sejam as escolhidas para acompanhar o crescimento pós-natal de pré-termos^[42].

2.2.5 Trajetória do crescimento

Uma gravidez sem complicações propicia ao feto uma alta velocidade de crescimento, que não se repetirá em qualquer outro estágio da vida. Com a prematuridade, bebês são privados desta fase intensa do crescimento intrauterino, além disso, podem sofrer interrupções quanto à regulação do crescimento normal durante a infância.^[48]

Normalmente, uma perda de peso é esperada durante os primeiros dias de vida, semelhante ao que se observa também nas crianças nascidas a termo. Contudo, nas pré-termo, a intensidade dessa perda está associada à idade gestacional, ao peso de nascimento e ao tempo necessário para atingir a plena nutrição enteral.^[49]

Após este período inicial, uma fase de transição deve começar, com a estabilização do peso e uma leve ascensão do comprimento, seguido pelo período de *catch-up*, quando as taxas de crescimento excedem às esperadas para um feto de mesma IG. A última fase caracteriza-se por uma taxa de crescimento comparável àquela de crianças nascidas a termo.^{[50][51]}

Quando a restrição ao crescimento permanece ao longo do período pós-natal, com índices de crescimento abaixo do esperado, afirma-se que a criança nascida pré-termo sofre de restrição

ao crescimento extrauterino (RCEU) .^{[52] [53]} Não há consenso quanto à definição de RCEU, e alguns trabalhos o consideram uma redução de dois desvios-padrão (DP) ou mais em peso e/ou comprimento entre o nascimento e 36 semanas após o parto.^[54]

Aproximadamente 70% a 80% de crianças nascidas pré-termo terão estatura, peso e perímetro cefálico adequados até os três anos de idade.^[48]

2.2.6 Prematuridade e riscos possíveis

As consequências, em longo prazo, da prematuridade na saúde das crianças estão agora bem estabelecidas. Os índices de morbidades médicas e de neurodesenvolvimento em longo prazo são maiores entre as crianças nascidas prematuramente, quando comparadas às nascidas a termo^{[55] [56]}.

A prematuridade tem sido também reconhecida como fator de risco para diferentes desordens endócrinas e metabólicas na infância e adolescência, incluindo hipotireoidismo^[57], insensibilidade insulínica^{[58] [59]}, sobrepeso e obesidade^[60]. Já que o desenvolvimento do eixo hormonal do feto é algo contínuo, pode ser que não adquira a maturação completa em neonatos pré-termo influenciando, assim, a função endócrina em período mais tardio^[61]. Além disso, a adaptação imediata e forçada dos eixos hormonais, necessária para lidar com a vida extrauterina prematura, pode influenciar a função desses eixos futuramente.^[62]

2.2.6.1 Riscos quanto ao neurodesenvolvimento

As causas mais comuns de mortalidade neonatal incluem complicações do nascimento pré-termo, fatores intraparto relacionados como encefalopatia hipóxico-isquêmica, infecções (sepsis, meningite e tétano neonatal) e outras condições, como icterícia e infecções congênitas (citomegalovirose, toxoplasmose, sífilis e rubéola). No entanto, a prevalência destes insultos e as consequências em longo prazo para os neonatos que sobrevivem, particularmente em regiões com recursos escassos, não são claras.^[63]

Muitos neonatos sobrevivem a grandes insultos sem qualquer evidência de prejuízo, devido à plasticidade do desenvolvimento cerebral e às melhorias nos cuidados médicos. Contudo, em

alguns recém-nascidos, doenças podem causar vários graus de prejuízo do neurodesenvolvimento em longo prazo^[64] ^[65]. Esses insultos intrauterinos e neonatais afetam substancialmente a sobrecarga global de doenças, visto que contribuem tanto para a mortalidade prematura, quanto para déficits posteriores.^[66]

Revisão sistemática publicada por Mwaniki e cols. avaliou 153 estudos que informavam sobre resultados neurológicos após insulto neonatal bem definido e identificável, e revelou que a maioria (98%) das crianças sobreviventes à sepse neonatal eram nascidas pré-termo. Além disso, a prematuridade esteve associada a distúrbios cognitivos, atraso geral do desenvolvimento ou dificuldades de aprendizado, assim como à surdez ou perda de acuidade auditiva e dificuldades quanto à coordenação motora grossa.^[67]

2.2.6.2 Riscos metabólicos

Estudos realizados em diversos países evidenciam que, em alguns casos, o aumento do risco de doenças crônicas deve estar presente já durante o desenvolvimento fetal, no início da infância e também na criança em idade maior.^[68]

Fatores como obesidade, aumento da pressão arterial, aumento de triglicérides, redução do colesterol HDL e resistência insulínica podem predispor o indivíduo a desenvolver diabetes não insulino-dependente, assim como morbidades cardiovasculares.^[69]

Uma série de hipóteses quanto às origens fetais dos distúrbios metabólicos foram propostas para interpretar a programação do desenvolvimento, porém nenhuma recebeu reconhecimento unânime^[70] ^[71] ^[72]. Entre elas, destacam-se a denominada *thrifty phenotype* e a do crescimento acelerado.

a) *Thrifty phenotype*

A hipótese *thrifty phenotype*, ou fenótipo poupador, proposta por Hales e Barker^[73], sugere que a má nutrição fetal e pós-natal precoce podem induzir um desenvolvimento precário das células β pancreáticas. A má nutrição impacta seletivamente o desenvolvimento de diferentes órgãos, visando à proteção de órgãos nobres, por exemplo, o cérebro. Assim, já que o

crescimento alterado durante períodos críticos muda permanentemente a estrutura e a capacidade funcional da massa celular β pancreática, tais mudanças podem programar o sistema metabólico, o que aumenta a chance do feto de sobreviver em um ambiente nutricional deficitário, mas resulta em dificuldades para lidar com abundância de nutrientes em fases mais tardias.^[14]

Embora constituindo um capítulo importante no estudo das associações entre a vida inicial e o risco para doenças crônicas, a hipótese do fenótipo poupador não explica uma série de achados descritos posteriormente por diferentes grupos, como as influências da vida fetal sobre a homeostase hídrica^[74], que é persistente, porém sem valor adaptativo imediato. Em outras palavras, a hipótese de Barker não explica acertos metabólicos persistentes que acontecem em resposta a variações do ambiente fetal e que não são imediatamente necessários para a sobrevivência do indivíduo.^[75]

b) Hipótese da aceleração do crescimento pós-natal

Catch-up é um termo criado por Prader e cols., em 1963, que significa velocidade acelerada de crescimento após um período de crescimento lento ou ausente, de modo a permitir que o indivíduo recupere a deficiência prévia.^[76]

A aceleração do crescimento na infância (erroneamente chamada *catch-up* de crescimento) é melhor definida como um ganho de peso além do esperado e está associada à resistência insulínica tardia^[77], obesidade^[78] e doença cardiovascular^[79]. Essa hipótese, proposta por Singhal e Lucas^[72], baseou-se no acompanhamento de crianças pré-termo em dois ensaios com intervenção alimentar neonatal precoce. O aumento nas taxas de crescimento infantil mediante dieta enriquecida por nutrientes, mesmo durante poucas semanas em período pós-natal, esteve associado a efeitos metabólicos adversos em longo prazo. Os autores concluíram que o precoce crescimento acelerado pós-natal, em vez da prematuridade isoladamente, pode ser também responsável pela programação da resistência insulínica e desordens relacionadas.

c) Outras hipóteses

c1) Programação epigenética

Entre outras hipóteses quanto às origens fetais dos distúrbios metabólicos, existe a programação epigenética. Epigenética se refere a um processo que regula a atividade do gene sem afetar o código genético (DNA).^[80]

O DNA celular não pode ser modificado em sua única sequência. No entanto, os padrões de expressão dos genes podem ser afetados ao longo da vida de um indivíduo, causando doenças não comunicáveis.^[81]

Mudanças epigenéticas incluem metilação do DNA, modificações de histonas e remodelamento da cromatina.^[82]

Experimentalmente, a transmissão para a próxima geração de um fenótipo programado foi demonstrada para o peso de nascimento, disfunção metabólica^[83], pressão arterial e disfunção vascular em camundongos^[84]. Contudo, há poucos dados evidenciando mudanças epigenéticas após condições perinatais adversas em genes ligados a desordens cardiovasculares e metabólicas.

Deve-se ressaltar que a programação epigenética é um processo que pode ocorrer no desenvolvimento fetal normal, e suas mudanças determinam a diferenciação celular. Não se sabe ainda se algumas dessas mudanças são patológicas e secundárias a certos insultos perinatais. Tampouco há dados em humanos ligando os insultos de programação perinatal ao desenvolvimento de mudanças epigenéticas e ao risco tardio para síndrome metabólica e desordens associadas.^[14]

c2) Programação quanto à hipóxia pré-natal

Outra hipótese, corroborada por algumas evidências, associa a hipóxia pré-natal à vulnerabilidade aumentada para doenças metabólicas e cardiovasculares.^[85] Hipóxia crônica é um insulto comum ao feto, podendo o fluxo sanguíneo uteroplacentário reduzido resultar em RCIU, independentemente da má nutrição.^[86]

Em resposta à hipóxia crônica durante a gestação, muitos genes relativos à sobrevivência celular se apresentam regulados para mais ou para menos no coração do feto e outros tecidos, mas ainda não estão disponíveis dados epidemiológicos que indiquem se estes efeitos são transitórios ou permanentes^[14].

2.2.6.3 Riscos metabólicos e suas implicações no contexto da prematuridade

a) Hipertensão arterial sistêmica

A causa básica de risco cardiovascular aumentado entre adultos nascidos prematuramente é desconhecida. A prematuridade pode alterar múltiplos sistemas fisiológicos de forma sutil, com consequências cardiovasculares adversas e que não se tornam aparentes até que esses sistemas entrem em fase de estresse na vida adulta.^[68] Disfunção endotelial e alterações permanentes na microcirculação podem estar presentes em crianças que nasceram prematuramente, contribuindo para o processo de aterosclerose, o maior determinante de doença cardiovascular. Esta, provavelmente, é provocada múltiplos fatores, sendo um deles o reduzido número de néfrons que neonatos pré-termo possuem ao nascimento, ocasionando, assim, um risco aumentado de desenvolverem hipertensão e insuficiência renal, que, por sua vez, aumentam o risco cardiovascular.^[87]

Rápido ganho de peso pós-natal também está associado à pressão arterial elevada na população de pré-termos.^[88]

A ocorrência de má-formação vascular em pacientes nascidos pequenos para a idade gestacional (PIG) e pré-termos foi associada ao maior risco de acidente vascular cerebral (AVC) na vida adulta. Tanto os AVCs hemorrágicos como os trombóticos foram associados ao baixo ganho de peso e ao baixo índice de massa corporal (IMC) aos dois anos de idade. À má-formação vascular que pode ocorrer nesta população somam-se outras comorbidades metabólicas (resistência à insulina, obesidade, dislipidemia), aumentando os riscos de AVC no futuro.^[89]

Estudo conduzido por Leppanen e cols.^[90], em uma população da Finlândia, avaliou 720 adultos nascidos prematuramente, concluindo que a hipertensão arterial sistêmica (HAS) foi duas a três vezes mais comum em adultos que eram nascidos pré-termos, embora isso não tenha sido estatisticamente significativo para o grupo nascido com idade gestacional entre 34 e 36 semanas. Adultos nascidos com idade gestacional abaixo de 34 semanas apresentaram pressão arterial sistólica 3.0 mmHg maior e pressão arterial diastólica 2.6 mmHg maior em relação ao grupo controle, cujos participantes nasceram com idade gestacional acima de 37

semanas. A diferença permaneceu estatisticamente significativa após ajuste para as covariáveis.

b) Dislipidemia

O peso ao nascimento foi também associado à alteração no perfil lipídico (dislipidemia) de pacientes adultos, seja pelo aumento de seus componentes de baixa densidade (LDL e VLDL), pela diminuição dos componentes de alta densidade (HDL), pelo aumento de triglicérides ou por uma combinação desses elementos. Estudos de coorte ainda mostram uma forte correlação da dislipidemia em adultos com história de baixo peso ao nascimento e com um ano de idade^[91] ^[92]. Há, ainda, evidências que mostram uma relação entre o peso de nascimento do indivíduo e a maior chance de ele fazer uso de antilipemiantes orais na vida adulta. Foi demonstrado que a hipertrigliceridemia possui correlação inversa com o peso ao nascimento, e está mais fortemente ligada ao desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo dois (DM2).^[92]

c) Alterações glicêmicas / Resistência insulínica

A resistência insulínica observada em pacientes com DM2 tem sido associada ao peso de nascimento, assim como à prematuridade, independente do peso ao nascer.^[93] Foi observado, ainda, que a nutrição rica em carboidratos oferecida ao prematuro logo após o nascimento estava relacionada ao surgimento de resistência insulínica na adolescência.^[11] ^[80] No entanto, um trabalho publicado em 2017 mostrou que o ganho de peso nos primeiros seis meses de vida impacta na porcentagem de gordura corporal, mas não na resistência insulínica nos primeiros três anos de vida.^[94] Por outro lado, o leite materno, importante para a fase de mielinização do sistema nervoso, promove maior sensibilidade à insulina e maiores níveis de colesterol nas crianças nascidas pré-termo.^[95]

Tem sido relatado que o risco de obesidade e desenvolvimento de DM2 aumenta quando os pré-termos apresentam rebote adiposo (ou recuperação de peso) em idade precoce, com IMC acima do esperado aos 12 anos de idade.^[91]

A circunferência abdominal aumentada pode ser associada ao IMC, bem como à história familiar, para predizer o risco de transtornos metabólicos na vida adulta, sendo que, quanto maior a circunferência abdominal, maior esse risco.^[96]

Revisão sistemática conduzida por Tinnion e cols.^[97], em que foram avaliados participantes desde a infância até a idade adulta, concluiu que existe uma associação entre nascimento pré-termo e sensibilidade insulínica no início da infância. Porém, na infância tardia e idade adulta, essa associação se mostrou reduzida, e a composição corporal à época da avaliação se revelou como a variável mais significativamente associada à resistência insulínica. Neste estudo, as associações se apresentaram susceptíveis de serem afetadas pela heterogeneidade de cada população e por múltiplas variáveis de confusão que podem mudar ao longo do tempo.

Já Willemsen e cols.^[23], em estudo que avaliou a sensibilidade insulínica e a função da célula β pancreática de 305 indivíduos com idades entre 18 e 24 anos, sendo 169 deles nascidos prematuramente e 136 a termo, não encontraram evidências de que o nascimento prematuro tivesse efeito deletério sobre a sensibilidade insulínica.

Na ausência de consenso, não há uma diretriz para o acompanhamento em longo prazo de pessoas nascidas prematuramente. Propostas recentes sugerem que os médicos devem investigar a história pré-natal de seus pacientes durante as avaliações. Identificar o nascimento pré-termo como fator de risco para início precoce de doenças crônicas é fundamental na implementação de estratégias preventivas e rastreamento de alvos que visem interromper a progressão de doenças e evitar mortes prematuras.^[98]

REFERÊNCIAS

- [1] What is a preterm baby: Online Q&A. Geneva: World Health Organization; c 2010. Disponível em: https://www.who.int/features/qa/preterm_babies/en/. Acesso em: 28 dez. 2018.
- [2] Institute of Medicine. Leading health indicators for healthy people 2020: letter report. Washington (DC): National Academies Press; 2011.
- [3] Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Say L, Moller AB, et al. National, regional and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2.010 with time trends since 1.990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012 ;379(9832):2162-72.
- [4] Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million of preterm births. *Reproductive Health*. 2013;10(Supl 1):S2.
- [5] Liu L, Johnson H, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn J et al. Global, regional and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *The Lancet*. 2012;379:2151-61.
- [6] Victora CG. Anexo 2 - Documento técnico com análise dos fatores associados à prematuridade e baixo peso ao nascer usando dados do SINASC do período 2000-2010. In: UNICEF Brasil. Pesquisa para estimar a prevalência de nascimentos pré-termo no Brasil e explorar possíveis causas. 2013 [acesso em 30 dez. 2018]. Disponível em: https://www.unicef.org/brazil/pt/br_prematuridade_anexo2.pdf.
- [7] Rubens CE, Sadovsky Y, Muglia L, Gravett MG, Lackritz E, Gravett C. Prevention of preterm birth: harnessing science to address the global epidemic. *Science Translational Medicine*. 2014.
- [8] Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia*. 1993;36(1):62-7.
- [9] Gluckman PD, Cutfield W, Harding JE, Milner D, Jensen E, Woodhall S et al. Metabolic consequences of intrauterine growth retardation. *Acta Paediatrica*. 1996;417(Suppl):3-6.
- [10] Ong KK, Kennedy K, Castañeda-Gutiérrez E, Forsyth S, Godfrey KM, Koletzko B, et al. Postnatal growth in preterm infants and later health outcomes: a systematic review. *Acta Paediatrica*. 2015;104(10):974-86.
- [11] Singhal A, Fewtrell M, Cole T, Lucas A. Low nutrient intake and early growth for later insulin resistance in adolescents born preterm. *Lancet*. 2003;361(9363):1089-97.
- [12] Ehrenkranz R. Early nutritional support and outcomes in ELBW infants. *Early Hum. Dev.* 2010;86(1 Suppl):21-5.
- [13] Lapillonne A., Griffin IJ. Feeding preterm infants today for later metabolic and cardiovascular outcomes. *J. Pediatr*. 2013;162(3 Suppl):S7-S16.
- [14] Luo ZC, Xiao L, Nuyt AM. Mechanisms of developmental programming of the metabolic syndrome and related disorders. *World J Diabetes*. 2010;1(3):89-98.
- [15] Embleton ND, Korada M, Wood CL, Pearce MS, Swamy R, Cheetham TD. Catch-up growth and metabolic outcomes in adolescents born preterm. *Arch Dis Child*. 2016;101(1):1026-31.
- [16] Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication Disponível em www.icmje.org/recommendations/archives/2008_urm.pdf

- [17] Loftin RW, Habli M, Snyder CC, Cormier CM, Lewis DF, Defranco EA. Late preterm birth. *Rev Obstet Gynecol*. 2010;3(1):10-9.
- [18] Szalapska M, Stawerska R, Borowiec M, Mlynarski W, Lewiński A, Hilczer M. Metabolic syndrome components among children born small for gestational age: analysis of the first decade of life. *Pediatric Endocrinology, Diabetes and Metabolism*. 2010;16(4):270-6.
- [19] Behrman R, Butler A., editors. *Preterm birth: causes, consequences and prevention*. Washington (DC): National Academies Press, 2007.
- [20] De Jong F, Monteaux M, van Elburg R, Gillman MW, Belfort MD. Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. *Hypertension*. 2012;59(2):226-34.
- [21] Hofman PL, Regan F, Jackson WE, Jefferies C, Knight DB, Robinson EM, Cutfield WS. Premature birth and later insulin resistance. *N Engl J Med*. 2004;351(27):2179-86.
- [22] Singhal A, Kattenhorn M, Cole TJ, Deanfield J, Lucas A. Preterm birth, vascular function and risk factors for atherosclerosis. *Lancet*. 2001;358:1159-60.
- [23] Willemsem R, Leunissen R, Stijnen T, Hokken-Koelega AC. Prematurity is not associated with reduced insulin sensitivity in adulthood. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009. 2019;94(5):1695-700.
- [24] Heinonen K, Eriksson JG, Kajantie E, Pesonen A-K, Barker DJ, Osmond C, Raikkonen K. Late-preterm birth and lifetime socioeconomic attainments: the Helsinki birth cohort study. *Pediatrics*. 2013;132:647-55.
- [25] World Health Organization. *Recommended Definitions, Terminology and Format for Statistical Tables Related to the Perinatal Period and Use of a New Certificate for Cause of Perinatal Deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976*. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1977;56(3):247-53.
- [26] Marlow N. Full term: an artificial concept. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2012; 97(3):F158-F159.
- [27] Stoll BJ, Hansen NI, Bell E, Shankaran, S, Laptook, AR, Walsh MC et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010;126(3):443-56.
- [28] Brasil. Ministério da Saúde. *Pesquisa Nascer no Brasil*. Brasília: Ministério da Saúde; 2016 dez 1º [acesso em 30 nov. 2018]. Disponível em: www.blog.saude.gov.br/index.php/promocao-da-saude/52044-pesquisa-nascer-no-brasil-revela-novos-dados-sobrepresmatividade.
- [29] Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Say L, Moller AB et al. National, regional and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012;379(9832):2162-72.
- [30] Lawn JE, Kinney MV, Belizan JM, Mason EM, McDougall L, Larson J et al. *Born Too Soon: Accelerating action for prevention and care of 15 million newborns born too soon*. *Reprod Health*. 2013;10(Suppl 1):S6.
- [31] Gyamfi-Bannerman C Ananth CV. Trends in spontaneous and indicated preterm delivery among singleton gestations in the United States, 2005-2012. *Obstet Gynecol*. 2014;124(6):1069-74. Erratum in: *Obstet Gynecol*. 2016;127(3):605.
- [32] MacDorman M Matthews T. International comparisons of infant mortality and related factors: United States and Europe, 2010. *National Vital Statistics Reports*. 2014; 63(5):1-6.
- [33] Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JE, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371(9606):75-84.

- [34] Goldenberg R, Gravett M, Iams J, Papageorghiou AT, Waller SA, Kramer M et al. The preterm birth syndrome: issues to consider in creating a classification system. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 206(2):113-8.
- [35] Steer P. The epidemiology of preterm labour. *BJOG.* 2005;112:1-3.
- [36] Menon R. Spontaneous preterm birth, a clinical dilemma: etiologic, pathophysiologic and genetic heterogeneities and racial disparity. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(6):590-600.
- [37] Muglia L, Katz M: The enigma of spontaneous preterm birth. *N Engl J Med.* 2010;362(6):529-35.
- [38] Gyamfi C, Fuchs K, Young OM, Hofmann MK. Nonspontaneous late preterm birth: etiology and outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(5):456.
- [39] Ananth C, Vintzileos A: Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006,19(12):773-82.
- [40] Howson CP, Kinney MV, McDougall L, Lawn JE. Born too soon: preterm birth matters. *Reproductive Health.* 2013;10(Suppl 1):S2.
- [41] Kramer MS, McLean FH, Boyd ME, Usher RH. The validity of gestational age estimation by menstrual dating in term, preterm, and postterm gestations. *JAMA.* 1988;260(22):3306-8.
- [42] Sociedade Brasileira de Pediatria. Monitoramento do crescimento de RNPT. Documento Científico n. 1. Rio de Janeiro: SBP; fev. 2017. Disponível em: http://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2017/03/Neonatologia-Monitoramento-do-cresc-do-RN-pt-270117.pdf. Acesso em: 15 dez. 2018.
- [43] Villar J, Knight H, Onis M, Bertino E, Gilli G, Papageorghiou et al. Conceptual issues related to the construction of prescriptive standards for the evaluation of postnatal growth of preterm infants. *Arch Dis Child.* 2010;95:1034-8.
- [44] Rao S; Tompkins J. Growth curves for preterm infants. *Early Human Development.* 2007;83(10):643–51.
- [45] Pereira-da-Silva L, Virella D. Is intrauterine growth appropriate to monitor postnatal growth of preterm neonates? *BMC Pediatr.* 2014;14(1):14.
- [46] Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr.* 2013;13(59):1-13.
- [47] Chauhan SP, Charania SF, McLaren RA, Devoe LD, Hendrix NW, Morrison JC. Ultrasonographic estimate of birth weight at 24 to 34 weeks: a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179(4):909–16.
- [48] Boguszewski MCS, Cardoso-Demartini AA. Management of Endocrine Disease: Growth and growth hormone therapy in short children born preterm. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(3):R111-R122.
- [49] Huysman WA, De Ridder M, Brin MC, Helmond GV, Terpstra N, Van Goudoever, Sauer PJJ. Growth and body composition in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88:F46-F51.
- [50] Sauer PJ. Can extrauterine growth approximate intrauterine growth? Should it? *Am J Clin Nutr.* 2007;85(2); 608S-613S.
- [51] Rugolo LM. Growth and developmental outcomes of the extremely preterm infant. *J Pediatr.* 2005;81(1 Suppl);S101-S110.
- [52] Sices L, Wilson-Costello D, Minich N, Friedman H, Hack M. Postdischarge growth failure among extremely low birth infants: correlates and consequences. *Paediatr Child Health.* 2007;12(1):22-8.
- [53] Clark R, Peabody J, Thomas P. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. *Pediatrics.* 2003;111(5 Pt 1):986-90.

- [54] Shah O, Wong K, Merko S, Bishara R, Dunn M, Asztalos E, Darling PB Postnatal growth failure in preterm infants: ascertainment and relation to long-term outcome. *J Perinat Med.* 2006;34(6):484-9.
- [55] De Jong M, Verhoeven M, Van Baar A. School outcome, cognitive functioning, and behavior problems in moderate and late preterm children and adults: a review. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012;17(3):163-9.
- [56] Vohr B. Long-term outcomes of moderately preterm, late preterm, and early term infants. *Clin Perinatol.* 2013;40(4):739-51.
- [57] Radetti G, Fanolla A, Pappalardo L, Gottardi E. Prematurity may be a risk factor for thyroid dysfunction in childhood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(1):155-9.
- [58] Rotteveel J, van Weissenbruch MM, Twisk JW, Delemarre-Van de Waal HA et al. Infant and childhood growth patterns, insulin sensitivity, and blood pressure in prematurely born young adults. *Pediatrics.* 2008;122(2):313-21.
- [59] Hofman P, Regan F, Cutfield W. Prematurity – another example of perinatal metabolic programming? *Horm Res.* 2006;66:33-9.
- [60] Hui LL, Lam HS, Leung GM, Schooling CM. Late prematurity and adiposity in adolescents: evidence from “children of 1997” birth cohort. *Obesity (Silver Spring).* 2015;23(11):2309-14.
- [61] Greaves R, Pitkin J, Ho C, Baglin J et al. Hormone modeling in preterm neonates: establishment of pituitary and steroid hormone reference intervals. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):1097-103. Erratum in: [*J Clin Endocrinol Metab.* 2016].
- [62] Ng PC. The fetal and neonatal hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000;82:250-4.
- [63] Lawn JE, Cousens S, Zupan J. Four million neonatal deaths: When? Where? Why? *Lancet.* 2005;365(9462):891-900.
- [64] Battin MR, Dezoete JA, Gunn TR, Gluckman PD, Gunn AJ. Neurodevelopmental outcome of infants treated with head cooling and mild hypothermia after perinatal asphyxia. *Pediatrics.* 2001;107(3):480-4.
- [65] Stoll BJ. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low birth weight infants with neonatal infection. *JAMA.* 2004; 292: 2357-65.
- [66] Murray CJL, Lopez AD. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020: summary. Cambridge (MA): Harvard University Press; 2001.
- [67] Mwaniki MK, Atieno M, Lawn FE, Newton CR. Long term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *Lancet.* 2012;379(9814):445-52.
- [68] Mericq V, Martinez-Aguayo A, Uauy R, Iñiguez G, Van der Steen M, Hokken-Koelega A. Long term metabolic risk among children born premature or small for gestational age. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(1):50-62.
- [69] Day C. Metabolic syndrome or what you will: definitions and epidemiology. *Diab Vasc Res.* 2007;4(1):32-8.
- [70] Cianfarini S, Germani D, Branca F. Low birthweight and adult insulin resistance: the “catch-up” growth hypothesis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999;81(1):F71-F73.
- [71] Hales C, Barker D. Type 2 diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia.* 1992;35(7):595-601.
- [72] Singhal A, Lucas A. Early origins of cardiovascular disease: is there a unifying hypothesis? *Lancet.* 2004;363:1642-45.
- [73] Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull.* 2001;60:5-20..

- [74] El-Haddad MA, Desai M, Gayle D, Ross M. In utero development of fetal thirst and appetite: potential for programming. *J Soc Gynecol Investig.* 2004;11(3):123-30.
- [75] Silveira P, Portella A, Goldani M, Barbieri M. Origem desenvolvimentistas da saúde e da doença. *J Pediatr (Rio J).* 2007;83(6):494-504.
- [76] Rugolo L. Growth and developmental outcomes of extremely preterm infant. *J Pediatr.* 2005;81(1 Suppl):101-10.
- [77] Forsén T, Eriksson J, Tuomilehto J, Reunanen A, Osmond C, Barker D. The fetal and childhood growth of persons who develop type 2 diabetes. *Ann Intern Med.* 2000;133(3): 176-82.
- [78] Ong KKL, Ahmed ML, Emmett PM, Preece MA, Dunger DB. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ.* 2000;320(7240):967-71.
- [79] Eriksson JG, Forsén 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(7181):427-31.
- [80] Hofman PL, Regan F, Jefferies C, Cutfield WS. Prematurity and Programming: are there later metabolic sequelae? *Metab Syndr Relat Disord.* 2006;4(2):101-12.
- [81] Baur LA, O'Connor J, Pan DA, Kriketos AD, Storlien LH et al. The fatty acid composition of skeletal muscle membrane phospholipid: its relationship with the type of feeding and plasma glucose levels in young children. *Metabolism.* 1998;47(1):106-12.
- [82] Poulsen P, Esteller M, Vaag A, Fraga MF. The epigenetics basis of twin discordance in age - related diseases. *Pediatr Res.* 2007;61(5 pt 2):38-42.
- [83] Zambrano E, Martínez-Samayoa PM, Bautista CJ, Deás M, Guillén L, Rodríguez-González GL et al. Sex differences in transgenerational alterations of growth and metabolism in progeny off female offspring of rats fed a low protein diet during pregnancy and lactation. *J Physiol.* 2005;566(Pt 1):225-36.
- [84] Constantine M, Ghulmiyyah L, Tamayo E, Hankins G, Saade G, Longo M. Transgenerational effect of fetal programming on vascular phenotype and reactivity in endotelial nitric oxide synthase knockout mouse model. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(3):250.e1-e7.
- [85] Zhang L. Prenatal hypoxia and cardiac programming. *J Soc Gynecol Investig.* 2005;12(1):2-13.
- [86] Moore L. Fetal growth restriction and maternal oxygen transport during high altitude pregnancy. *High Alt Med Biol.* 2003;4(2):141-56.
- [87] Abitbol C, Rodriguez M. The long term renal and cardiovascular consequences of prematurity. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8(5):265-74.
- [88] Vohr B, Allan W, Katz K, Schneider K, Ment L. Early predictors of hypertension in prematurely born adolescents. *Acta Paediatr.* 2010;99(12):1812-8.
- [89] Osmond, C, Kajantie E, Forsén TJ, Ericksson JG, Barker DJ. Infant growth and stroke in adult life: the Helsinki birth cohort study. *Stroke.* 2007;38(2):264-70.
- [90] Sipola-Leppanen M, Karvonen R, Tikanmaki, Matinolli HM, Martikainen S, Pesonen AK. Ambulatory Blood Pressure and its variability in adults born preterm. *Hypertension.* 2015;65(3):615-21.
- [91] Eriksson, J. Epidemiology, genes, and the environment: lessons learned from the Helsinki Birth Cohort Study. *J Intern Med.* 2007;261(5):418-25.
- [92] Kajantie, E, Barker D, Osmond C, Forsén T, Ericksson J. Growth before 2 years of age and serum lipids 60 years later: The Helsinki Birth Cohort Study. *Int J Epidemiol.* 2008;37(2):280-9.

- [93] Kajantie E, Osmond C, Barker D, Ericksson J. Preterm birth - a risk factor for type 2 diabetes? The Helsinki Birth Cohort Study. *Diabetes Care*. 2010;33(12):2623-5.
- [94] Zeve D, Regelman M, Holzman I, Rapaport R. Small at birth, but how small? The definition of SGA revisited. *Horm Res Paediatr*. 2016;86(5):357-60.
- [95] Ikeda N, Shoji J, Murano Y, Mori M, Matsunaga H, Ikeno M et al. Effects of breastfeeding on the risk factors for metabolic syndrome in preterm infants. *J Dev Orig Health Dis*. 2014;5(6):459-64.
- [96] Schubert C, Cook S, Sun S, Huang T. Additive utility of family history and waist circumference to body mass index in childhood for predicting metabolic syndrome in adulthood. *J Pediatr*. 2009;155(3):S6.e9-13.
- [97] Tinnion R, Gillone J, Cheetham T, Embleton N. Preterm birth and subsequent insulin sensitivity: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2014;99:362-8.
- [98] Crump C. Medical history taking in adults should include questions about preterm birth. *BMJ*. 2014;349:g4860.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a ocorrência de alterações metabólicas em crianças de 5 a 7 anos 11 meses e 29 dias, nascidas pré-termo e acompanhadas no Ambulatório da Criança de Risco (ACRIAR) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFGM).

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar se o nascimento pré-termo é um fator determinante para a ocorrência de obesidade, dislipidemia, alterações glicêmicas e de níveis pressóricos em crianças na idade de 5 a 7 anos 11 meses e 29 dias.
- Avaliar se alterações metabólicas e dos níveis pressóricos de crianças nascidas pré-termo PIG são mais frequentes do que em crianças pré-termo AIG.
- Avaliar a ocorrência da recuperação (*catch-up*) de peso e estatura aos 3 anos de idade em crianças pré-termo.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de estudo transversal, utilizando amostra de conveniência, incluindo 60 pacientes com diagnóstico de prematuridade.

4.2 Casuística

Participaram do estudo crianças com idades de 5 a 7 anos, 11 meses e 29 dias, nascidas pré-termo e pequenas ou adequadas para a idade gestacional (PIG/AIG), com idade gestacional (IG) abaixo de 34 semanas e/ou peso de nascimento abaixo de 1.500 g. Todas essas crianças são acompanhadas no Ambulatório da Criança de Alto Risco (ACRIAR), integrante do complexo do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG).

O ACRIAR é um ambulatório de acompanhamento de recém-nascidos pré-termo (RNPT), que atende crianças nascidas com peso menor que 1.500 g e/ou IG inferior a 34 semanas, provenientes da unidade neonatal de cuidados progressivos da Maternidade Otto Cirne, do HC-UFMG. Foi criado em 1998 e atua na assistência multi e interdisciplinar aos recém-nascidos prematuros de risco, com enfoque no acompanhamento do crescimento e desenvolvimento neuropsicomotor. Além disso, atua na vacinação específica para RNPT, prevenção, cuidados especiais e tratamento de doenças prevalentes nesta população vulnerável, e na intervenção o mais precoce possível visando prevenir e tratar sequelas associadas à prematuridade.

Atualmente, são realizadas 800 consultas por ano no ACRIAR e cerca de 60 novos recém-nascidos são avaliados anualmente. Medidas preventivas para esta população atendida contribuem para a redução de gastos futuros com tratamentos, hospitalizações, reabilitação e escolaridade especial, frequentes nestas crianças. A equipe interdisciplinar especializada, composta por assistentes sociais, enfermeiras, fisioterapeutas, fonoaudiólogos, neurologistas infantis, pediatras, psicólogos e terapeutas ocupacionais, atua de maneira integrada com as famílias, acompanha e estimula o desenvolvimento da criança de risco, orienta a equipe educacional nas escolas e os profissionais envolvidos na atenção à saúde da criança.

O acompanhamento é feito desde a alta hospitalar até a idade de 7 anos 11 meses e 29 dias, sendo a primeira consulta realizada por pediatra, que encaminhará o paciente a outros ambulatorios especializados. Por esse motivo, o ACRIAR se mostrou um local apropriado para a realização deste estudo.

A determinação da IG foi realizada pelo cálculo baseado na ultrassonografia do primeiro trimestre de gestação ou pela data da última menstruação da mãe (DUM) para aquela gestação, registrada em prontuário à época do nascimento, considerando-se prematura a criança com IG ao nascimento abaixo de 37 semanas.

A classificação do paciente como PIG ou AIG foi feita com base na curva de Fenton e cols.^[1] à época do nascimento. Os dados antropométricos ao nascimento foram medidos ainda em sala de parto ou em unidade de terapia intensiva neonatal, por enfermeira(o) treinada(o), sendo extraídos do prontuário no momento do estudo.

Os critérios de exclusão utilizados no estudo foram: pacientes portadores de malformações congênitas não corrigidas, cromossomopatia ou suspeita clínica de doença genética, diagnóstico de paralisia cerebral feito por neurologista pediátrico e registrado em prontuário e outras comorbidades que pudessem interferir no crescimento.

4.3 Protocolo do estudo

Após a análise dos prontuários e a verificação de preenchimento dos critérios propostos, os responsáveis e pacientes foram devidamente informados sobre o estudo mediante convocação feita por carta ou por contato telefônico.

Na data do comparecimento, os pais responderam a um questionário que incluiu perguntas sobre aleitamento materno exclusivo e sua duração, enfermidades crônicas da criança e da família, alimentos habitualmente consumidos pela criança enfatizando seu recordatório alimentar e prática de atividade física. (APÊNDICE B)

A avaliação clínico-laboratorial dos participantes foi realizada por duas pesquisadoras treinadas e consistiu de:

- Revisões de prontuários, obtendo-se a história médica, incluindo características perinatais, dados antropométricos ao nascimento, além da idade gestacional, dados de crescimento, doenças prévias e história familiar, a fim de averiguar se os pacientes seriam ou não elegíveis para a pesquisa.
- Consulta médica:
 - Anamnese dirigida por questionários estruturados com abordagem da idade, gênero, dados sobre doenças atuais, vacinas, dados antropométricos, recordatório alimentar atual e hábitos de vida.
 - Exame físico com ênfase para mensuração do peso, estatura, medida da cintura e do quadril, além de medida da pressão arterial sistêmica, avaliação do estágio puberal e cálculo do índice de massa corpórea (IMC).
- Coleta de sangue para dosagem de glicose, colesterol total e frações, triglicérides e insulina e cálculo do índice HOMA.

4.3.1 Avaliação clínica e antropométrica

A avaliação do recordatório alimentar e dos hábitos de vida baseou-se no formulário de avaliação nutricional padronizado pelo Ministério da Saúde para crianças acima dos cinco anos de idade.^[2]

O peso e a estatura foram classificados em desvios padrão (DP), conforme classificação da OMS^[3]. O peso foi obtido em balança plataforma digital, de calibração adequada, com capacidade máxima de 140 kg e precisão de 100 g. A medida do peso foi obtida com a criança em pé, com roupas leves, sem sapatos, com os pés juntos e os braços estendidos ao longo do corpo. A medida da estatura foi realizada utilizando-se o estadiômetro de Harpenden, com precisão de 1 mm. A criança foi posicionada de pé, descalça, com joelhos e calcanhares juntos, os braços estendidos ao longo do corpo, a cabeça erguida e olhando para um ponto fixo à altura dos olhos. Foram feitas três medidas, e a média destas foi considerada.

Após a avaliação dessas medidas, foi calculado o IMC de cada criança, dividindo-se o peso em kg pelo quadrado da estatura em metros. A classificação do paciente baseada no desvio padrão para o IMC obedeceu aos pontos de corte determinados pela classificação da OMS^[4].

A circunferência da cintura foi aferida no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca ântero-superior, após uma expiração normal, utilizando-se fita métrica não extensível. A circunferência abdominal foi considerada aumentada quando o valor da medida estava acima do percentil 75 para o gênero, conforme os parâmetros definidos para todas as crianças (independente da etnia) no estudo realizado por Fernández e cols.^[5]

A avaliação do estágio puberal foi realizada segundo os critérios de Marshall e Tanner^{[6] [7]}, baseando-se no desenvolvimento das mamas no sexo feminino e no desenvolvimento testicular no sexo masculino.

A pressão arterial (PA) sistêmica foi aferida e classificada seguindo as recomendações do *The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents*^[8]. Utilizou-se, para essa aferição, o esfigmomanômetro aneroide, cujas dimensões da bolsa de borracha foram diferentes, de acordo com a circunferência do braço da criança. Para a classificação da pressão arterial, foram consideradas as curvas para a determinação do percentil da estatura da criança de acordo com a idade e o sexo, também seguindo as diretrizes do programa referido. Foram realizadas duas medidas na criança, sendo considerada a média dessas medidas como resultado.

4.3.2 Coleta e processamento das amostras

Obedecendo a protocolo padronizado, amostras de sangue de veia periférica dos pacientes foram coletadas no Laboratório Central do HC-UFG, onde também foram processadas. As coletas foram realizadas entre 7 e 9 horas da manhã, após jejum de 8 horas. O rastreamento laboratorial incluiu análises de colesterol total e frações, triglicérides, glicemia e insulina de jejum.

As dosagens de colesterol total, HDL e triglicérides foram feitas pelo método colorimétrico. O LDL foi calculado de acordo com a fórmula de Friedewald, que consiste na seguinte equação: $[LDL] = (CT - HDL) - (TG/5)$.

Foram considerados como valores de referência os recomendados pelo *Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents*, publicado pelo National Heart, Lung and Blood Institute (NIH) em 2012^[9].

Foram considerados alterados os exames cujos valores foram classificados como limítrofes ou aumentados.

A glicemia e a insulinemia de jejum foram avaliadas na mesma amostra coletada para a dosagem de colesterol e triglicérides. O método para a dosagem de glicemia foi o colorimétrico, e o método para a dosagem de insulina foi a quimioluminescência.

Os valores de glicemia considerados normais (em mg/dL) foram os estabelecidos pelas diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018 ^[10].

O índice *Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance* (HOMA-IR), foi utilizado para avaliar a resistência insulínica nas crianças^[11]. O ponto de corte utilizado para determinação de resistência insulínica foi de 2,5^[12].

4.4 Análise estatística

As variáveis qualitativas estão apresentadas como frequências absolutas e relativas, e as quantitativas como média \pm desvio-padrão (DP). As variáveis quantitativas foram submetidas ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk. A associação entre variáveis categóricas foi avaliada via testes exato de Fisher e qui-quadrado de independência. A comparação entre duas médias de amostras independentes foi realizada via teste t-Student ou Wilcoxon Mann-Whitney. Na avaliação da associação entre duas variáveis quantitativas, foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman. As análises foram realizadas no programa gratuito R, na versão 3.4.3^[13], sendo adotado o nível de significância de 5%.

4.5 Aspectos éticos

O Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG aprovou o estudo mediante parecer de número 2.034.724 (ANEXO A). Todos os participantes e seus responsáveis foram esclarecidos sobre a natureza do estudo por meio da leitura e análise do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Os pacientes somente foram incluídos no estudo mediante concordância e assinatura do termo de consentimento por parte do responsável e do próprio paciente conforme a idade (APÊNDICE A).

REFERENCIAS

- [1] Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr.* 2013; 13-59.
- [2] Brasil. Ministério da Saúde. Protocolos do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional – SISVAN na assistência à saúde/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde; 2008.
- [3] The Who Child Growth Standards. Geneva: World Health Organization; c 2010. Disponível em: <https://www.who.int/childgrowth/en/>. Acesso em: 18 dez. 2018.
- [4] Growth reference data for 5-19 years. BMI-for-age (5-19 years). World Health Organization; 2007. Disponível em http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/. Acesso em 17 dez. 2018.
- [5] Fernández JR, Redden DT, Petrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of african-american, european-american and mexican-american children and adolescents. *Journal of Pediatrics.* 2004;145:439-44.
- [6] Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Archives of Disease in Childhood.* 1970;45:13-23.
- [7] Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Archives of Disease in Childhood.* 1969;44:291-303.
- [8] United States. U.S. Department of Health and Human Services. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2004;114(2 Suppl):555-76. Disponível em http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/114/Supplement_2/555.full.pdf. Acesso em: 20 jan. 2019.
- [9] United States. U.S. Department of Health and Human Services. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents. Washington (DC): National Institutes of Health; 2012. Disponível em: https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/peds_guidelines_sum.pdf. Acesso em: 18 dez. 2018.
- [10] Milech A et al. Diretrizes da SBD 2017/2018. São Paulo, 2017. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/docs/DIRETRIZES-SBD-2017-2018.pdf>. Acesso em: 20 jan. 2019.
- [11] Sinaiko A. Obesidade, resistência à insulina e síndrome metabólica. *J Pediatr. (Rio de Janeiro).* 2007;83(1):3-5.
- [12] Madeira IR, Carvalho CNM, Gazzola FN, Matos HJ, Borges MA, Bordallo MAN. Ponto de Corte do Índice Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) Avaliado pela Curva Receiver Operating Characteristic (ROC) na Detecção de Síndrome Metabólica em Crianças Pré-Púberes com Excesso de Peso. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52(9):1466-73.
- [13] R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Versão-3.4.3. Viena: R Foundation for Statistical Computing; 2017. Disponível em: <https://cran.r-project.org/bin/windows/base/old/3.4.3/>. Acesso em: 25 jan. 2019.

5 ARTIGO ORIGINAL

Perfil Metabólico e Nutricional de Crianças Escolares Nascidas Pré-Termo.

RESUMO

Introdução: a prematuridade tem sido abordada como fator de risco para a ocorrência tardia de doenças crônicas não transmissíveis. Mecanismos que levam a alterações metabólicas em indivíduos nascidos pré-termo são complexos, podendo envolver tanto déficits nutricionais intraútero como intercorrências após o nascimento. **Objetivo:** avaliar se a prematuridade está associada à ocorrência de distúrbios metabólicos na idade escolar e os fatores associados. **Métodos:** foi realizado estudo transversal de 60 crianças de 5 a 8 anos de idade, nascidas com IG abaixo de 34 semanas e/ou peso menor que 1.500 g, sem comorbidades. O estudo foi aprovado pelo COEP, e os participantes incluídos após consentimento. As condições de saúde, hábitos de vida e alimentação dos participantes foram obtidas por meio de questionários e recuperadas dos prontuários médicos. Foram realizadas avaliações clínicas e bioquímicas, além do cálculo do IMC e do índice HOMA-IR. **Resultados:** a amostra foi composta de 60 crianças (53,3% do sexo feminino) com $6,8 \pm 0,7$ anos. A maioria (85%) foi classificada como adequada para a idade gestacional (AIG) e 15% como pequena para a idade gestacional (PIG), segundo Lubchenco e cols. Não foram observadas diferenças significativas entre as crianças PIG e AIG para as variáveis estudadas: perfil lipídico (colesterol total, HDL, LDL e triglicérides), glicemia e sensibilidade insulínica, pré-hipertensão ou hipertensão arterial sistêmica. A maior parte das crianças apresentou hábitos alimentares inadequados. Das crianças avaliadas, 16,6% estavam com excesso de peso e mostraram correlação entre a IG e as concentrações de VLDL e triglicérides. Essas crianças apresentaram maior índice de resistência insulínica em relação às com IMC adequado. Aos 3 anos de idade, 88% e 91,1% de um subgrupo de 34 crianças mostraram respectivamente peso e estatura adequados para a idade. **Conclusão:** na amostra de crianças pré-termo avaliada, não foi possível afirmar que a prematuridade esteve associada à ocorrência de alterações metabólicas. Observou-se maior resistência insulínica e associação entre IG e alterações do perfil lipídico nas crianças com excesso de peso.

Palavras-chave: Pré-termo. Metabolismo. Obesidade. Crescimento. Prevalência.

1 Introdução

Existem evidências crescentes de que o padrão de crescimento durante a primeira infância esteja associado a marcadores da síndrome metabólica em fases mais tardias da vida^[1]. O risco parece maior para crianças nascidas com baixo peso e para as que sofreram restrição ao crescimento intrauterino. Aceleração do crescimento e maior ingestão de nutrientes no período pós-natal imediato estão também associadas ao risco metabólico tardio em crianças nascidas pré-termo^{[2][3]}.

Crianças nascidas pré-termo são consideradas particularmente susceptíveis ao desenvolvimento de condições desfavoráveis à saúde, tendo em vista seu padrão alterado de crescimento intrauterino^[4]. Evidências sugerem que, em fases mais tardias da vida, essas crianças apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de síndrome metabólica^[5].

Esses achados são especialmente preocupantes porque dados da UNICEF revelaram que a prevalência de partos de crianças pré-termo é de 11,7% no Brasil, percentual que coloca o país no mesmo patamar de países de baixa renda, onde a prevalência é similar a 11,8%.^[6]

Tem sido sugerido que o desenvolvimento fetal em condições de estresse estimula a utilização de mecanismos compensatórios que ajudam na sobrevivência por um curto período, mas que podem representar impactos deletérios no futuro. Além disso, o baixo peso ao nascimento como resultado de nascimento prematuro (<37 semanas de idade gestacional) é também associado ao aumento do risco de distúrbios cardiometabólicos na infância e idade adulta^[7], incluindo resistência insulínica e aumento da pressão arterial.^[8]

São escassos, no Brasil, dados da literatura sobre a continuidade da atenção à saúde do pré-termo nos primeiros anos de vida em relação ao crescimento e ao conhecimento do perfil metabólico. Assim, este estudo possui como objetivo avaliar se a prematuridade é fator determinante para a ocorrência de distúrbios metabólicos em crianças na idade escolar.

2. Metodologia

Foi realizado estudo transversal com amostra de conveniência, desenvolvido no Ambulatório da Criança de Alto Risco (ACRIAR), integrante do complexo do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), no período de junho de 2017 a julho de

2018. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (CAAE 65937717.2.0000.5149), e as crianças foram incluídas no estudo após a concordância de seus responsáveis.

Participaram do estudo crianças com idade entre 5 e 8 anos, IG inferior a 34 semanas e/ou peso abaixo de 1.500 g, em acompanhamento no ambulatório ACRIAR. Foram feitas revisões de prontuários para identificar os pacientes elegíveis, bem como a realização de contato telefônico ou por correio, possibilitando o recrutamento dos pacientes e a marcação das consultas.

Foram excluídas as crianças que apresentavam malformações ou síndromes genéticas, paralisia cerebral ou outras comorbidades que pudessem levar a distúrbios metabólicos ou do crescimento.

Todos os pacientes foram submetidos à avaliação clínica e bioquímica. Os responsáveis responderam a um questionário para avaliação do recordatório alimentar, baseado na referência do Sisvan^[9], além de responderem sobre as condições atuais de saúde e de hábitos de vida. Exame físico completo foi conduzido por um mesmo examinador. As medidas antropométricas foram realizadas de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS), utilizando-se para o peso balança plataforma digital, de calibração adequada, com capacidade máxima de 140 kg e precisão de 100 g, e para a estatura o estadiômetro de Harpenden, com precisão de 1 mm^[10].

Para a avaliação das medidas antropométricas, foram utilizados os programas Intergrowth 21^[11] e WHO Anthro Plus (peso e estatura para a idade de 5 a 19 anos)^[12]. O Z escore para índice de massa corpórea (IMC) foi classificado de acordo com os critérios estabelecidos pela WHO^[10].

A circunferência da cintura foi aferida no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca anterossuperior, após uma expiração normal, utilizando-se fita métrica não extensível. Foi considerada aumentada quando o valor da medida estava acima do percentil 75 para o gênero, conforme parâmetros definidos para todas as crianças (independente da etnia) por Fernández e cols.^[13] O estágio puberal foi avaliado utilizando-se os critérios de Tanner^[14].

A pressão arterial sistêmica foi aferida estando a criança em posição supina. Para isso, foi utilizado o esfigmomanômetro aneróide com manguito adequado para cada paciente, e a

análise foi realizada segundo as recomendações do documento *The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents*^[15].

Após jejum de 8 horas, amostras de sangue foram coletadas às 7 horas da manhã, para avaliação bioquímica. As concentrações de colesterol total e frações, além de triglicérides, foram mensuradas por método colorimétrico e analisadas de acordo com as recomendações do *Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents*, publicado pelo National Institute of Health (NIH) em 2012^[16]. A glicemia e a insulinemia de jejum foram avaliadas na mesma amostra coletada para a dosagem dos lípidos. O método para a dosagem da glicemia foi o colorimétrico e para a dosagem da insulina, a quimioluminescência. Os valores de glicemia considerados normais foram os estabelecidos pelas diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018^[17]. Foi utilizado o índice *Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance* (HOMA-IR) para avaliar a resistência insulínica^[18]. O ponto de corte empregado para determinar a resistência insulínica foi de 2,5^[19].

3 Análise estatística

As variáveis qualitativas estão apresentadas como frequências absolutas e relativas, e as quantitativas como média \pm desvio-padrão (DP). As variáveis quantitativas foram submetidas ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk. A associação entre variáveis categóricas foi avaliada via teste exato de Fisher e teste qui-quadrado de independência. A comparação entre duas médias de amostras independentes foi realizada via teste t-Student ou Wilcoxon Mann-Whitney. Na avaliação da associação entre duas variáveis quantitativas foram utilizados os coeficientes de correlação de Spearman e Pearson. As análises foram realizadas no *software* gratuito R, na versão 3.4.3^[20], sendo adotado o nível de significância de 5%.

4 Resultados

A amostra foi composta por 60 crianças, das quais 32 (53,3%) eram do sexo feminino. No momento da avaliação, a idade das crianças foi $6,8 \pm 0,7$ anos, o peso $21,7 \pm 5,0$ kg e a estatura $119,2 \pm 7,1$ cm. O IMC foi $15,1 \pm 2,4$ kg/m², sendo que 83,3% das crianças apresentaram circunferência da cintura abaixo do percentil 75. A maioria (85%) foi classificada como adequada para a idade gestacional (AIG) e 15% como pequena para a idade gestacional (PIG) segundo Fenton e cols.^[21]. Não houve diferença significativa entre os sexos em relação a estas características, e, por isso, a amostra foi avaliada em conjunto. As características clínicas relacionadas ao nascimento estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1 – Características clínicas de 60 crianças escolares nascidas pré-termo e acompanhadas no ambulatório de seguimento da Criança de Risco (ACRIAR) /UFMG no período de Junho de 2017 a Julho de 2018.

| Característica | Toda a amostra (n=60) | Feminino (n=32) | Masculino (n=28) | P-valor |
|-------------------------------|--------------------------|--------------------|---------------------|--------------------|
| Ao nascimento | | | | |
| Classificações | | | | |
| AIG** | 50 (83,3%) | 25 (78,1%) | 25 (89,3%) | 0,312 ^F |
| PIG** | 10 (16,7%) | 7 (21,9%) | 3 (10,7%) | |
| Idade gestacional (semanas) | 31,1 ± 2,2 | 31,4 ± 1,9 | 30,8 ± 2,6 | 0,599 |
| Peso z-score | -0,18 ± 1,48 | -0,67 ± 1,38 | 0,20 ± 1,48 | 0,091 ^T |
| Comprimento z-score | -0,01 ± 1,76 | -0,62 ± 1,75 | 0,47 ± 1,65 | 0,076 ^T |
| Tipo de parto | | | | 1,000 ^Q |
| Cesariana | 37 (61,7%) | 20 (62,5%) | 17 (60,7%) | |
| Normal | 23 (38,3%) | 12 (37,5%) | 11 (39,3%) | |
| Uso de corticoide pré-natal | 49 (81,7%) | 27 (84,4%) | 22 (78,6%) | 0,740 ^F |
| Causa prematuridade | | | | |
| Pré-eclâmpsia | 14 (23,3%) | 7 (21,9%) | 7 (25%) | 1,000 ^Q |
| Amniorrexe prematura | 12 (20%) | 6 (18,8%) | 6 (21,4%) | 1,000 ^Q |
| Trabalho de parto prematuro | 7 (11,7%) | 4 (12,5%) | 3 (10,7%) | 1,000 ^F |
| Outros | 41 (68,3%) | 21 (65,6%) | 20 (71,4%) | 0,838 ^Q |
| Tempo de internação (dias) | 40,6 ± 23,4 | 40,7 ± 23,4 | 40,4 ± 23,9 | 0,947 ^W |
| Atuais | | | | |
| Idade (anos) | 6,8 ± 0,7 | 6,9 ± 0,6 | 6,7 ± 0,7 | 0,343 ^T |
| Peso z-score | -0,52 ± 1,27 | -0,41 ± 1,77 | -0,61 ± 0,72 | 0,688 ^T |
| IMC z-score | -0,60 ± 1,30 | -0,34 ± 1,77 | -0,81 ± 0,75 | 0,352 ^T |
| Estatura z-score | -0,22 ± 1,16 | -0,35 ± 1,51 | -0,12 ± 0,82 | 0,596 ^T |
| >-2 DP *** | 58(96,7%) | 30 (93,8%) | 28 (100%) | |
| Circunferência abdominal (cm) | 55,7 ± 9,7 | 56,3 ± 10,2 | 55,1 ± 9,1 | 0,994 ^W |
| Percentil < 75 | 50 (83,3%) | 24 (75%) | 26 (92,9%) | |
| Percentil > 75 | 10 (16,7%) | 8 (25%) | 2 (7,1%) | |

* Variáveis expressas como média ± DP e n (percentagens)

** AIG: adequado para idade gestacional. PIG: pequeno para idade gestacional.

*** Percentual de crianças apresentando estatura/idade > -2 DP acima da média.

^Tteste t-Student para amostras independentes, ^Wteste de Wilcoxon Mann-Whitney para amostras independentes, ^Fteste exato de Fisher e ^Qteste qui-quadrado de independência.

No momento da avaliação clínica, nenhum paciente havia iniciado a puberdade e apenas uma menina apresentava pubarca isolada.

As crianças apresentaram hábitos alimentares inadequados (Tabela 2). A ingestão semanal de gorduras e doces foi declarada, respectivamente, por 48,3% e 56,7% das crianças, e a maioria (71,7%) faz refeições em frente à TV. Todas as crianças relataram atividade física, sendo que 83,3% até três vezes por semana.

Tabela 2 - Hábitos alimentares e de vida de 60 crianças escolares nascidas pré-termo acompanhadas no Ambulatório de seguimento da Criança de Risco (ACRIAR)/UFMG, no período de Junho de 2017 a Julho de 2018.

| Característica | Toda a amostra (n=60) |
|---|----------------------------------|
| Amamentação | |
| Tempo de aleitamento materno exclusivo (meses)* | 2,3 ± 2,6 |
| Idade do desmame total (meses)* | 5,3 ± 4,7 |
| Nº refeições diárias | |
| Quatro ou cinco | 34 (56,7%) |
| Seis ou sete | 26 (43,3%) |
| Frequência de ingestão de frutas | |
| Diária | 52 (86,7%) |
| Semanal | 4 (6,7%) |
| Rara | 1 (1,7%) |
| Não ingere | 3 (5%) |
| Frequência de ingestão de verduras | |
| Diária | 53 (88,3%) |
| Semanal | 1 (1,7%) |
| Rara | 1 (1,7%) |
| Não ingere | 5 (8,3%) |
| Frequência de ingestão de grãos | |
| Diária | 56 (93,3%) |
| Não ingere | 4 (6,7%) |
| Frequência de ingestão de gordura em excesso | |
| Diária | 5 (8,3%) |
| Semanal | 29 (48,3%) |
| Mensal | 8 (13,3%) |
| Não ingere | 18 (30%) |
| Frequência de ingestão de refrigerante | |
| Diária | 2 (3,3%) |
| Semanal | 26 (43,3%) |
| Mensal | 11 (18,3%) |
| Não ingere | 21 (35%) |
| Frequência de ingestão de doce | |
| Diária | 5 (8,3%) |
| Semanal | 34 (56,7%) |
| Mensal | 4 (6,7%) |
| Não ingere | 17 (28,3%) |
| Faz refeições em frente à TV | 43 (71,7%) |
| Faz refeições na companhia de um familiar e/ou cuidador | 59 (98,3%) |
| Ingere líquido durante as refeições | 34 (56,7%) |
| Faz atividade física | |
| Até três vezes por semana | 50 (83,3%) |
| Mais de três vezes por semana | 10 (16,7%) |

Foram detectadas pré-hipertensão e HAS I em 3,3% e 5% das crianças, respectivamente. Concentrações elevadas de colesterol total foram observadas em 11 crianças (19%) e de HDL limítrofe ou baixo em 27,6% das crianças; valores limítrofes de LDL em 6,9% dos casos.

Valores limítrofes ou elevados de triglicérides foram observados em 38,3% dos pacientes. Duas crianças apresentaram glicemia de jejum alterada. Em 13,3% das crianças foi identificada resistência insulínica, por meio do HOMA-IR com o valor > 2,5.

Não houve diferenças significativas entre as crianças PIG e AIG para as características clínico-laboratoriais descritas (Tabela 3).

Tabela 3 – Características clínico-laboratoriais de 60 crianças escolares nascidas pré-termo e acompanhadas no ambulatório de seguimento da Criança de Risco (ACRIAR)/UFMG no período de Junho de 2017 a Julho de 2018, segundo a classificação de Fenton

| Característica | Toda a amostra (n=60) | AIG (n=50) | PIG (n=10) | P-valor |
|---|--------------------------|---------------|---------------|---------|
| Classificação IMC | | | | |
| Sobrepeso | 5 (8,3%) | 5 (10%) | - | - |
| Obesidade | 5 (8,3%) | 3 (6%) | 2 (20%) | 0,190 |
| Classificação pressão arterial* | | | | |
| Pré-hipertensão | 2 (3,3%) | 1 (2%) | 1 (10%) | 0,308 |
| HAS I | 3 (5%) | 3 (5,9%) | - | - |
| Colesterol total* | | | | |
| Limítrofe ou alto (≥ 170) | 11 (19%) | 7 (14,6%) | 4 (40%) | 0,083 |
| Colesterol HDL* | | | | |
| Limítrofe ou baixo (< 45) | 16 (27,6%) | 12 (25%) | 4 (40%) | 0,439 |
| Colesterol LDL* | | | | |
| Limítrofe (110-129) | 4 (6,9%) | 3 (6,2%) | 1 (10%) | 0,541 |
| Classificação triglicérides (0-9 anos)* | | | | |
| Limítrofe ou alto (≥ 75) | 23 (38,3%) | 18 (36%) | 5 (50%) | 0,485 |
| Glicemia alterada (100-126) | 2 (3,3%) | 2 (4%) | - | - |
| HOMA > 2,5 | 8 (13,3%) | 8 (16%) | - | - |

* Variável possui missings

Os p valores referem-se ao teste exato de Fisher

Do total de crianças, 8,3% apresentavam sobrepeso e 8,3% eram obesas; apenas duas foram classificadas como PIG. Dados do recordatório alimentar mostraram que 80% dessas crianças referiram ingestão semanal de gorduras, refrigerantes e doces. O tempo de aleitamento materno exclusivo não diferiu entre as crianças com IMC adequado para a idade ($2,44 \pm 2,55$ meses) e com sobrepeso ou obesidade ($2,24 \pm 2,64$ meses; $p=0,832$). Sete das 10 crianças com circunferência da cintura > P75 apresentavam excesso de peso.

Foi observada associação entre a idade gestacional e o perfil lipídico: houve correlação positiva significativa com as concentrações dos triglicérides ($p=0,040$) e do VLDL ($p=0,042$), indicando maiores níveis desses lípidos à avaliação, naquelas crianças com maior idade gestacional. Nenhuma associação foi observada para as outras variáveis (Tabela 4).

Tabela 4 – Associação entre a idade gestacional e características clínico-laboratoriais de 60 crianças escolares nascidas pré-termo e acompanhadas no ambulatório de seguimento da Criança de Risco (ACRIAR)/UFMG no período de Junho de 2017 a Julho de 2018.

| Característica | Estatística* | P-valor |
|-----------------------------|------------------|--------------|
| Pressão arterial sistólica | r = 0,003 | 0,981 |
| Pressão arterial diastólica | r = -0,119 | 0,367 |
| Colesterol total | r = -0,117 | 0,383 |
| C LDL | r = -0,096 | 0,473 |
| C HDL | r = -0,234 | 0,078 |
| C VLDL | r = 0,267 | 0,042 |
| Triglicérides | r = 0,265 | 0,040 |
| Glicemia | r = 0,058 | 0,659 |
| IMC | r = 0,164 | 0,212 |
| HOMA | r = 0,114 | 0,387 |

* Coeficiente de correlação linear de Spearman

Tabela 5 mostra que nas crianças com excesso de peso foi observada forte correlação positiva e significativa entre a idade gestacional e os níveis de VLDL ($p < 0,001$) e triglicérides ($p = 0,001$).

Entre as crianças com IMC adequado, observou-se fraca correlação, porém significativa, entre a idade gestacional e a concentração de HDL ($p = 0,036$), indicando pior perfil do HDL à avaliação naquelas crianças com maior idade gestacional.

Tabela 5 – Associação entre a idade gestacional e características clínico-laboratoriais de 60 crianças escolares nascidas pré-termo e acompanhadas no ambulatório de seguimento da Criança de Risco (ACRIAR)/UFMG, de acordo com a classificação do IMC*

| Característica | Eutrofia (n=50) | Sobrepeso ou obesidade (n=10) |
|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| Pressão arterial sistólica | r = -0,104 (p=0,476) | r = 0,147 (p=0,686) |
| Pressão arterial diastólica | r = -0,218 (p=0,127) | r = 0,133 (p=0,714) |
| Colesterol total | r = -0,243 (p=0,097) | r = 0,406 (p=0,245) |
| C LDL | r = -0,207 (p=0,157) | r = 0,293 (p=0,412) |
| C HDL | r = -0,304 (p=0,036) | r = 0,083 (p=0,820) |
| C VLDL | r = 0,149 (p=0,313) | r = 0,874 (p<0,001) |
| Triglicérides | r = 0,142 (p=0,325) | r = 0,872 (p=0,001) |
| Glicemia | r = 0,102 (p=0,480) | r = -0,316 (p=0,374) |
| HOMA | r = 0,079 (p=0,587) | r = -0,006 (p=0,987) |

Legenda: * coeficiente de correlação linear de Pearson

Observou-se que as crianças com excesso de peso apresentavam maior índice de resistência insulínica, com HOMA-IR > 2,5, quando comparadas com as que apresentavam IMC adequado para a idade ($p=0,002$) (Tabela 6).

Tabela 6 – Comparação das características clínico-laboratoriais de 60 crianças escolares nascidas pré-termo e acompanhadas no ambulatório de seguimento da Criança de Risco (ACRIAR) /UFMG no período de Junho de 2017 a Julho de 2018, segundo a classificação do IMC.

| Característica | Eutrofia (n=50) | Sobrepeso ou obesidade (n=10) | P-valor* |
|--|--------------------|----------------------------------|--------------|
| Classificação pressão arterial* | | | |
| Pré-hipertensão | 2 (4%) | - | - |
| HAS I | 3 (6%) | - | - |
| Colesterol total* | | | |
| Limítrofe ou alto | 9 (18,8%) | 2 (20%) | 1,000 |
| Colesterol HDL* | | | |
| Limítrofe ou baixo | 12 (25%) | 4 (40%) | 0,439 |
| Classificação C LDL* | | | |
| Limítrofe* | 3 (6,2%) | 1 (10%) | 0,541 |
| Classificação triglicérides (0-9 anos) | | | |
| Limítrofe ou alto | 18 (36%) | 5 (50%) | 0,485 |
| Glicemia alta | 2 (4%) | - | - |
| HOMA > 2,5 | 3 (6%) | 5 (50%) | 0,002 |

* Teste exato de Fisher

Um subgrupo de 34 crianças, cujos dados de peso e estatura estavam disponíveis à idade de 3 anos, foi avaliado quanto à recuperação do crescimento nesta faixa etária. Observou-se que, aos 3 anos, 88% das crianças apresentavam peso e 91,1% estatura dentro da faixa de normalidade. À época da avaliação, o percentual era de 94,1% das crianças na faixa de normalidade para peso e estatura.

Aos três anos de idade havia apenas uma criança com sobrepeso, e ela se manteve assim até a idade da avaliação.

5 Discussão

Nossos resultados mostram que 16,6% das crianças nascidas pré-termo apresentaram excesso de peso à época da avaliação. Não houve diferença entre as nascidas PIG e AIG quanto à ocorrência de distúrbios metabólicos.

A maioria das crianças no presente estudo foram classificadas como AIG e apenas 15% como PIG, segundo a classificação de Fenton e cols.^[21]. Esta proporção está de acordo com relatos de cerca de 13 a 20% nascimentos de crianças PIG ocorrendo entre prematuros^[22].

Tem sido relatado um risco aumentado de sobrepeso e distúrbios metabólicos na adolescência ou na vida adulta em indivíduos nascidos prematuros, com baixo peso ao nascimento ou pequenos para a idade gestacional^{[23] [24] [25] [26] [27]}, mas alguns relatos sugerem não haver associação com o IMC em crianças aos 8 anos de idade^[28].

Acredita-se que crianças nascidas PIG apresentem maior risco para a ocorrência de doenças metabólicas no futuro^{[29] [30]}, embora esses achados não representem um consenso^{[31] [32]}. No presente estudo, não encontramos diferenças nas variáveis estudadas entre crianças PIG e AIG, quando toda a amostra foi avaliada; mas, não podemos afastar a possibilidade de influência do tamanho da amostra nos resultados.

Pouco se conhece a respeito da ocorrência de obesidade e sobrepeso na infância associada às condições do nascimento prematuro das crianças. O excesso de peso é uma condição influenciada por múltiplos fatores genéticos, ambientais e epigenéticos. No presente estudo, observamos que a maioria das crianças têm, como rotina, hábito alimentar inadequado, com alto consumo de doces e gorduras. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), uma redução de 5% ou até 25g na ingestão diária de açúcares livres (monossacarídeos e dissacarídeos) é capaz de proporcionar benefícios, levando à redução dos índices de doenças crônicas no futuro^[33]. Embora a informação proveniente do recordatório alimentar seja, muitas vezes, imprecisa, é útil na avaliação dos hábitos alimentares das crianças, indicando, no presente estudo, uma possível relação com o percentual de excesso de peso encontrado.

De fato, 80% das crianças com excesso de peso relataram hábito alimentar inadequado, com maior ingestão de guloseimas, salgadinhos e refrigerantes, o que corresponde portanto a um excesso de calorias para suas necessidades. O achado de excesso de peso nessas crianças poderia estar refletindo, apenas, o excesso de peso que vem ocorrendo na população em geral e que atinge aproximadamente 33,5% das crianças brasileiras entre 5 e 9 anos, segundo a *Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009: antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil*^[34].

Crianças nascidas pré-termo são expostas a várias injúrias em ambiente intrauterino e após o nascimento, em períodos em que seus órgãos estão em estágio crítico de desenvolvimento. Assim, o feto ou recém-nascido pode desenvolver mecanismos adaptativos potencialmente deletérios a longo prazo, levando a alterações permanentes em órgãos e sistemas.^[37] Em pré-termos, esses distúrbios induzem a um fenótipo que pode aumentar o risco para doenças

crônicas não transmissíveis, em decorrência de mudanças morfológicas e funcionais em órgãos e sistemas^{[36][37]}.

Apesar das dificuldades para padronização de valores de referência na infância, a mensuração da circunferência abdominal pode ser usada para complementar a avaliação de pacientes pediátricos, por ser uma ferramenta de fácil acesso. Neste estudo, foi observado que 16,7% das crianças tinham circunferência abdominal acima do percentil 75 para idade e sexo, estando o sexo feminino com maior prevalência em relação ao masculino, mas sem diferença significativa. A maior parte dessas crianças com aumento da circunferência abdominal apresentava excesso de peso. Já foi relatado que essa medida poderia indicar risco potencial futuro, mesmo na ausência de elevação do IMC. Em estudo de 55 crianças nascidas com IG entre 32 e 37 semanas, em que foram avaliadas medidas seriadas de circunferência abdominal aos 2 e aos 5 anos de idade, concluiu-se que aos 2 anos as crianças apresentavam aumento na circunferência abdominal, apesar da ausência de elevação do IMC, alertando para possíveis implicações no metabolismo dessas crianças futuramente^[38].

Alguns parâmetros sugerem que as crianças com excesso de peso estudadas apresentaram um perfil lipídico mais alterado que aquelas com IMC adequado para a idade, com um padrão tipicamente encontrado na síndrome metabólica. A dislipidemia não tem sido relatada em associação à IG^[39]. Rodrigues e cols.^[40] não encontraram associação entre perfil lipídico e prematuridade, em relação aos controles nascidos a termo, em crianças brasileiras. Em estudo de coorte realizado com crianças da Nova Zelândia, à idade de 7 anos, os autores encontraram perfil lipídico similar nos grupos dos nascidos pré-termo, a termo e a termo tardios, exceto para a concentração de colesterol total, que foi maior no grupo a termo tardio, quando comparado com o grupo a termo^[41]. Maiores níveis de colesterol LDL em crianças nascidas PIG, mas não em pré-termos, em comparação com o grupo a termo também já foram relatados^[42].

Observamos, no presente estudo, forte associação positiva entre a idade gestacional e os valores de triglicérides e de VLDL nas crianças com excesso de peso, e associação negativa entre a idade gestacional e os níveis de HDL em crianças com IMC adequado, sugerindo que nestas crianças a prematuridade estaria relacionada a pior perfil metabólico, em relação a esses parâmetros.

O achado de elevação de triglicérides é frequentemente associado à qualidade da alimentação com maior oferta de calorias^[43], também observada nesta casuística.

A maioria das crianças avaliadas mostrou-se ativa fisicamente, mas este dado pode ter sido superestimado, pois não foi investigado o tempo de lazer sedentário.

Evidências de resistência insulínica estiveram presentes em 13,3% da população estudada, sendo que, deste total, 9,3% apresentava excesso de peso. Aumento da resistência insulínica está associada à obesidade, embora as causas não sejam ainda completamente esclarecidas^[44].

O rápido ganho de peso pós-natal tem sido relacionado ao maior risco para resistência insulínica e maior adiposidade em crianças e adultos^{[45] [46]}. No entanto, o momento desse rápido ganho de peso associado à resistência insulínica no futuro permanece controverso, sendo que alguns estudos atribuem à primeira infância (0-6 meses) e outros ao período entre os 2 e 11 anos de idade^{[47] [48]}.

Tem sido considerado altamente provável que, na prematuridade, crianças PIG apresentem redução da sensibilidade insulínica e capacidade secretora na infância, que pode se manifestar já no período neonatal e, posteriormente, na infância e na adolescência^{[49] [50] [37]}. Alguns estudos sugerem que em crianças nascidas pré-termo a condição PIG não exerce influência sobre a sensibilidade insulínica na infância^{[51] [52]}. Com base nos resultados de nosso estudo, em que 3 crianças sem excesso de peso apresentaram HOMA > 2,5, é possível que o nascimento pré-termo tenha contribuído para essa ocorrência.

O achado de 8,3 % dos pacientes pré-hipertensos e hipertensos I não foi associado ao sobrepeso ou obesidade das crianças. Essa classificação se baseou em aferições realizadas em apenas uma consulta médica, que podem sofrer influência de vários fatores. De acordo com as diretrizes clínicas apresentadas pela Academia Americana de Pediatria, para um diagnóstico definido de aumento da pressão arterial, esta deve estar aumentada em três avaliações diferentes^[53]. No entanto, como existem evidências de que pacientes prematuros podem apresentar, precocemente, níveis elevados de pressão arterial, faz-se necessário acompanhar as crianças com este tipo de alteração^[54].

Em relação às crianças cujas medidas de peso e estatura puderam ser obtidas aos 3 anos de idade, houve a recuperação espontânea em peso e em estatura logo no terceiro ano de vida, para ambos os sexos, uma vez que 88% das crianças atingiram o peso e 91,1% a altura. Já à época da avaliação, 94,1% das crianças haviam recuperado o peso e estatura, sugerindo que ela pode ser mais tardia para algumas crianças. Estes resultados corroboram dados da

literatura de que 80% e 70% dos prematuros atingem a normalidade nas curvas de referência para estatura e peso, respectivamente, até o terceiro ano de vida^[55].

A ausência de recuperação de peso e estatura em 15% das crianças, que não atingiram um padrão adequado de crescimento, pode ser atribuída a inúmeros fatores genéticos e/ou ambientais, como déficits alimentares, por exemplo. Estudo longitudinal incluindo crianças brasileiras para avaliar a recuperação de crescimento revelou que as crianças nascidas a termo e as pré-termo que não sofreram retardo do crescimento intrauterino, assim como as que dispunham de melhor condição social foram beneficiadas e apresentaram melhor recuperação de crescimento^[56].

6. Conclusão

Na amostra de crianças pré-termo avaliada, não foi possível afirmar que a prematuridade esteve associada à ocorrência de alterações metabólicas. Observou-se maior resistência insulínica e associação entre IG e alterações do perfil lipídico nas crianças que se apresentaram com excesso de peso.

Observou-se recuperação espontânea em peso e em estatura para a maioria das crianças, já no terceiro ano de vida, para ambos os sexos

REFERÊNCIAS

- [1] Gluckman PD, Hanson MA. Metabolic consequences of intrauterine growth retardation. *Living the past: Evolution, development and patterns of disease. Science.* 2004;305(5691):1733-6.
- [2] Singhal A, Fewtrell M, Cole T, Lucas A. Low nutrient intake and early growth for later insulin resistance in adolescents born preterm. *Lancet.* 2003;361(9363):1089-97.
- [3] Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M, Deanfield J, Lucas A Is slower early growth beneficial for long-term cardiovascular health? *Circulation.* 2004;109(9):1108-13.
- [4] Ong KK, Kennedy K, Castañeda-Gutiérrez E, Forsyth S, Godfrey KM, Koletzko B, et al. Postnatal growth in preterm infants and later health outcomes: a systematic review. *Acta Paediatrica.* 2015;104(10):974-86.
- [5] Tinnion R, Gillone J, Cheetham T, Embleton N. Preterm birth and subsequent insulin sensitivity: a systematic review. *Arch Dis Child.* 2014;99:362-8.
- [6] UNICEF Brasil. Prematuridade e suas possíveis causas. 2013. Disponível em: https://www.unicef.org/brazil/pt/activities_27450.html. Acesso em: 10 fev. 2019.
- [7] Parkinson JR, Hyde MJ, Gale C, Santhakumaran S, Modi N. Preterm birth and metabolic syndrome in adult life: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics.* 2013;131(4):e1240-63.
- [8] Bhutta ZA, Salam RA. Global nutrition epidemiology and trends. *Ann Nutr Metab.* 2012;61(Suppl 1):19-27.
- [9] Brasil. Ministério da Saúde. Protocolos do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional – SISVAN na assistência à saúde/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde; 2008. Disponível em: http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/protocolo_sisvan.pdf. Acesso em: 10 fev. 2019.
- [10] Growth reference 5-19 years. BMI-for-age (5-19 years). Geneva: World Health Organization; 2007. Disponível em: https://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/. Acesso em: 24 jan. 2019.
- [11] The Global Health Network. Intergrowth-21st. Standards and tools. Disponível em: <https://intergrowth21.tghn.org/standards-tools/>. Acesso em: 25 jan. 2019.
- [12] Growth reference data for 5-19 years. Application tools. WHO AnthroPlus software. World Health Organization; 2007. Disponível em http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/. Acesso em: 24 dez. 2018..
- [13] Fernández JR, Redden DT, Petrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of african-american, european-american and mexican-american children and adolescents. *Journal of Pediatrics.* 2004;145:439-44.
- [14] Tanner JM. Psysical growth and development. In: Forjar JO, Amell CC, editors. *Textbook of paediatrics.* Livingstone: Churchill; 1978. p. 249-303.
- [15] United States. U.S. Department of Health and Human Services. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2004;114(2 Suppl):555-76.
- [16] United States. U.S. Department of Health and Human Services. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents. Washington (DC): National Institutes of Health; 2012. Disponível em https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/peds_guidelines_sum.pdf. Acesso em: 18 dez. 2018.
- [17] D Oliveira JE, Montenegro Junior RM, Vencio S. Diretrizes da Sociedade Brasileira de

- Diabetes 2017-2018. São Paulo: Clanad; 2017. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>. Acesso em: 18 dez. 2018.
- [18] Madeira IR, Carvalho CNM, Gazzola FN, Matos HJ, Borges MA, Bordallo MAN. Ponto de Corte do Índice Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) Avaliado pela Curva Receiver Operating Characteristic (ROC) na Detecção de Síndrome Metabólica em Crianças Pré-Púberes com Excesso de Peso. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52(9):1466-73.
- [19] Sinaiko A. Obesidade, resistência à insulina e síndrome metabólica. *J Pediatr.* 2007;83(1):3-5.
- [20] R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Versão-3.4.3 [software]. Viena: R Foundation for Statistical Computing; 2017 [atual. 2017 Dec 6; acesso em 25 jan. 2019]. Disponível em: <https://cran.rproject.org/bin/windows/base/old/3.4.3/>.
- [21] Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr.* 2013; 13-59.
- [22] American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 134: Fetal Growth Restriction. *Obstet. Gynecol.* 2013;121(5),1122–33.
- [23] Johansson S, Iliadou A, Bergvall N, Tuvemo T, Norman M, Cnattingius S. Risk of high blood pressure among young men increases with the degree of immaturity at birth. *Circulation.* 2005;112(22):3430-6.
- [24] Li S, Zhang M, Tian H, Liu Z, Yin X, Xi B. Preterm birth and risk of type 1 and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2014;15(10):804-11.
- [25] Luyckx VA, Brenner BM. Birth weight, malnutrition and kidney associated outcomes- a global concern. *Nat Rev Nephrol.* 2015;11(3):135-49.
- [26] Abe Y, Kikuchi T, Nagasaki K, Hiuri M. Lower birth weight associated with current overweight status is related with the metabolic syndrome in obese Japanese children. *Hypertens Res.* 2007;30(7):627-34.
- [27] Goto E. Blood adiponectin concentration at birth in small for gestational age neonates: A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2019;13(1):183-8
- [28] Casey PH, Whiteside-Mansell L, Barrett K, Bradley RH, Gargus R. Impact of prenatal and/or postnatal growth problems in low birth weight preterm infants on school-age outcomes: an 8-year longitudinal evaluation. *Pediatrics.* 2006;118:1078-86.
- [29] Bavdekar A, Yajnik CS, Fall CH, Bapat S, Pandit AN, Deshpande V et al. Insulin resistance syndrome in 8-year-old Indian children: small at birth, big at 8 years, or both? *Diabetes.* 1999;48(12):2422-9.
- [30] Szalapska M, Stawerska R, Borowiec M, Mlynarski W, Lewiński A, Hilczer M. Metabolic syndrome components among children born small for gestational age: analysis of the first decade of life. *Pediatric Endocrinology, Diabetes and Metabolism.* 2010;16(4):270-6.
- [31] Singhal A, Kattenhorn M, Cole TJ, Deanfield J, Lucas A. Preterm birth, vascular function and risk factors for atherosclerosis. *Lancet.* 2001;358:1159-60.
- [32] Willemsem R, Leunissen R, Stijnen T, Hokken-Koelega AC. Prematurity is not associated with reduced insulin sensitivity in adulthood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1695-700.
- [33] WHO calls on countries to reduce sugars intake among adults and children. World Health Organization;2005. Disponível em: <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/sugar-guideline/en/>. Acesso em: 13 nov. 2018.
- [34] Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009: Antropometria e Estado Nutricional de

- Crianças, Adolescentes e Adultos no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE); 2010. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv45419.pdf>. Acesso em: 24 jan. 2019.
- [35] Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med*. 2008;359(1):61-73.
- [36] Luu TM, Katz SL, Leeson P, Thébaud B, Nuyt AM. Preterm birth: risk factor for early-onset chronic diseases. *CMAJ*. 2016;188(10):736-40.
- [37] Huang YT, Lin HY, Wang CH, Horng B, Lin CC. Association of preterm birth and small for gestational age with metabolic outcomes in children and adolescents: A population-based cohort study from Taiwan. *Pediatrics & Neonatology*. 2018;59(2):147-53.
- [38] Roswall J, Karlsson A-K, Allvin A-K, Tangen GA, Bergman S, Niklasson A et al. Preschool children born moderately preterm have increased waist circumference at two years of age despite low body mass index. *Acta Paediatrica*. 2012;101(110):1175-81.
- [39] Mortaz M, Fewtrell MS, Cole TJ, Lucas A. Cholesterol metabolism in 8 to 12-year-old children born preterm or at term. *Acta Paediatr*. 2003;92(5): 525-30.
- [40] Rodrigues DC, Nascimento CM, Dias CM, Priore SE, Franceschini SC. Perfil lipídico de crianças na idade pré-escolar: influência da prematuridade. *Braz. J. Surg. Clin. Res*. 2016;17(1):90-6.
- [41] Derraik JG, Savage T, Miles HL, Mouat F, Hofman PL, Cutfield WS. Anthropometry, glucose homeostasis, and lipid profile in prepubertal children born early, full, or late term. *Sci Rep*. 2014;4:6497.
- [42] Morillas JM, Moltó L, Robles R, Gil A, Sánchez-Pozo A. Lipoproteins in preterm and small-for-gestational-age infants during the first week of life. *Acta Paediatr*. 1992;81(10):774-8.
- [43] Wilson DP, Giddin SS. Learning more about dyslipidemia in childhood. *Journal of Pediatrics*. 2013;164(3):442-4.
- [44] Sinaiko AR, Caprio S. Insulin resistance. *J Pediatr*. 2012;161(1):11-5.
- [45] Finken MJ, Keijzer-Veen MG, Dekker FW, Frölich M, Hille ET, Romijn JA et al. Preterm birth and later insulin resistance: effects of birth weight and postnatal growth in a population based longitudinal study from birth into adult life. *Diabetologia*. 2006;49(3): 478-85.
- [46] Sinaiko AR, Donahue RP, Jacobs Jr DR, Prineas RJ. Relation of weight and rate of increase in weight during childhood and adolescence to body size, blood pressure, fasting insulin, and lipids in young adults. The Minneapolis Children's Blood Pressure Study. *Circulation*. 1999;99(11):1471-6.
- [47] Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early adiposity rebound in childhood and risk of type 2 diabetes in adult life. *Diabetologia*. 2003;46(2):190-4.
- [48] Ong KK, Petry CJ, Emmett PM, Sandhu MS, Kiess W, Hales CN et al. Insulin sensitivity and secretion in normal children related to size at birth, postnatal growth, and plasma insulin-like growth factor-I levels. *Diabetologia*. 2004;47(6):1064-70.
- [49] Gray IP, Cooper PA, Cory BJ, Toman M, Crowther NJ. The intrauterine environment is a strong determinant of glucose tolerance during the neonatal period, even in prematurity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(9):4252-6.
- [50] Payal V, Rakesh J, Sharma P, Gupta PK, Gupta M. Premature birth and insulin resistance in infancy: A prospective cohort study. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016;20(4):497-505.
- [51] Chan PY, Morris JM, Leslie GI, Kelly PJ, Gallery ED. The long-term effects of prematurity and intrauterine growth restriction on cardiovascular, renal, and metabolic function. *Int J Pediatr*. 2010;2010:280402.

- [52] Bo S, Bertino E, Bagna R, Trapani A, Gambino R, Martano C et al. Insulin resistance in pre-school very-low-birth weight pre-term children. *Diabetes Metab.* 2006;32 (2):151-8.
- [53] Flynn JT, Kaelber DC, Smith CMB, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2017;140(3)e20171904.
- [54] Edwards MO, Watkins WJ, Kotecha SJ, Halcox JP, Dunstan FE, Henderson AJ, Kotecha S. Higher systolic blood pressure with normal vascular function measurements in preterm born children. *Acta Paediatr* 2014;103(9): 904-12.
- [55] Monset-Couchard M, de Bethmann O. Catch-up growth in 166 small-for-gestational age premature infants weighing less than 1,000 g at birth. *Biol Neonate.* 2000;78(3):161-7.
- [56] Batista R, Silva A, Barbieri M, Simões V, Bettiol H. Factors associated with height catch-up and catch-down growth among schoolchildren. *Plos One.* 2012;7(3):e32903.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste estudo, a prematuridade não se apresentou como fator determinante para a ocorrência de distúrbios metabólicos à idade de 5 a 8 anos incompletos. Entretanto, o tamanho da amostra e a pouca idade dos pacientes abordados podem ter limitado a ocorrência de desfechos metabólicos.

As crianças com excesso de peso foram as que mais referiram transgressão alimentar relacionada ao consumo de calorias. Sobrepeso e obesidade, além de dislipidemia, continuam sendo fatores de alerta para adversidades à saúde. Destaca-se, aqui, a necessidade de se tomar medidas contínuas na prevenção destas tendências.

Crianças nascidas pré-termo já se apresentam com peso e estatura recuperados aos 3 anos de idade. Porém, é preciso estudar melhor uma estratégia nutricional para essas crianças em fases precoces da vida, a fim de evitar um acúmulo dinâmico de gordura nessa etapa e sequelas metabólicas no longo prazo.

A prematuridade deve ser entendida em todo o seu contexto como uma prioridade em saúde pública, sendo urgente a necessidade de sua prevenção. Pesquisas mais abrangentes são necessárias para o esclarecimento da associação prematuridade-alterações metabólicas, assim como estudos prospectivos controlados e acompanhamentos longitudinais, visando também à proteção da saúde das futuras gerações, a começar pela fase intrauterina.

**APÊNDICE A – TERMOS DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(TCLE)**

TERMOS DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) segundo o artigo IV da Resolução Número 466 do Conselho Nacional de Saúde de 12 de dezembro de 2.012.

A) Informações às crianças nascidas pré-termo com idade dos 5 aos 8 anos e aos seus pais ou responsáveis legais.

Prezado (a) responsável, seu (sua) filho (a) está sendo convidado(a) a participar da pesquisa: **“AVALIAÇÃO DO PERFIL METABÓLICO DE CRIANÇAS ESCOLARES DE 5 A 8 ANOS, NASCIDAS PRÉ-TERMO ”** sob a responsabilidade das pesquisadoras: Profa. Dra. Ivani Novato Silva, Profa. Dra. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana e Dra. Cristiane Valéria Batista Pereira Abdo. Sabe-se que a criança nascida pré-termo pode ser acometida por alterações endocrinológicas, como diabetes e dislipidemia, além de poder apresentar alterações na pressão arterial. Isso pode ocorrer em algum momento de sua vida, seja na infância ou na idade adulta. Considerando a importância do diagnóstico adequado destes fatores e da necessidade de estudos que avaliem a ocorrência de distúrbios endocrinológicos e pressóricos na população prematura e pequena para a idade gestacional, avaliaremos assim a possibilidade de concordância entre resultados dos exames sanguíneos coletados das crianças pequenas para a idade gestacional e adequadas para a idade gestacional e a ocorrência de obesidade, alterações glicêmicas e pressóricas, além de dislipidemia. Para a realização deste estudo, após o esclarecimento do mesmo pela pesquisadora e o convite para a autorização de participação, será realizada coleta de dados por meio da análise de prontuários e de entrevista que incluirá perguntas quanto aos hábitos alimentares, doenças na família e prática de atividade física. Em seguida, seu (sua) filho (a) será avaliado (a) quanto ao peso, à estatura e será medida a pressão arterial. Além disso, será coletada amostra de sangue no Laboratório Central do HC UFMG para que sejam avaliadas as concentrações de glicose, colesterol e de insulina. A consulta médica e os exames serão previamente agendados com você. Somente serão avaliadas crianças cujos responsáveis concordarem com a pesquisa e que assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido.

Rubrica do responsável // Rubrica do pesquisador

O (a) sr. (sra.), assim como o (a) seu (sua) filho (filha), não receberão qualquer pagamento ou compensação financeira, assim como não haverá despesas adicionais, tampouco benefícios diretos para os participantes. Os resultados e conclusões da pesquisa poderão trazer benefícios posteriores relacionados à geração de conhecimentos sobre possíveis distúrbios endócrinos e pressóricos na população nascida prematura e também pequena para a idade gestacional, tanto do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais quanto de outros serviços similares, de modo a obter informações que poderão ser utilizadas na elaboração de medidas preventivas e melhorias na condução destas crianças. Cabe ressaltar que qualquer alteração identificada nos exames de seu (sua) filho (filha), será informada ao (à) sr. (sra.) e os encaminhamentos necessários em relação ao diagnóstico e tratamento serão tomados. Há riscos mínimos para seu (sua) filho (a) como os relacionados à coleta de sangue, sendo eles dor durante a coleta e hematomas após a mesma. É importante ressaltar que esses riscos serão minimizados, visto que as coletas serão realizadas por profissionais devidamente capacitados e com todos os cuidados necessários. Já os riscos que poderão ocorrer relacionados à entrevista, como constrangimento ao responder às perguntas, serão adequadamente minimizados já que as entrevistas serão realizadas por profissionais acolhedores, com receptividade e disponíveis também para esclarecimento de qualquer dúvida que possa existir.

Os dados fornecidos pela pesquisa serão mantidos confidencialmente em um banco de dados pelos pesquisadores. O comitê de ética em pesquisa da UFMG não se responsabiliza pelo banco de dados dos pesquisadores, tendo como função o esclarecimento de dúvidas éticas. Em nenhum momento da pesquisa ou da apresentação dos resultados será divulgada a identidade dos participantes, assim como não será necessária abordagem do responsável para obtenção de novas informações após a consulta, tampouco da criança para verificação de novos dados. A participação neste estudo é voluntária e a recusa de permissão, sem necessidade de justificativa, por parte do (a) sr. (sra.) ou outro responsável, antes ou durante a pesquisa, não acarretará penalidades. É possível também que o (a) sr. (sra.) desista da participação, mesmo após permissão, em qualquer momento da pesquisa. Caso tenha alguma dúvida quanto à pesquisa ou deseje algum tipo de esclarecimento, você poderá entrar em contato com a médica Cristiane Valéria Batista Pereira Abdo pelo telefone (31) 9 8824 1410, assim como pelo e mail (crisvaleria.pereira@gmail.com) ou pelo telefone 3409 9566 no Hospital São Vicente – Alameda Álvaro Celso número 190, Santa Efigênia, Belo Horizonte, às quartas-feiras das 08:00 às 10:30. Poderá ainda contactar o Comitê de Ética e Pesquisa (COEP) no Campus da UFMG, localizado à Av. Antônio Carlos nº 6627, unidade administrativa II 2º andar, sala 2005, campus Pampulha, Belo Horizonte, MG; CEP 31270-901. Telefone: 3409-4592.

Este termo foi elaborado em duas vias, sendo que uma será fornecida a você e a outra ficará com a pesquisadora.

Rubrica do responsável

Rubrica do pesquisador

B) Termo de Assentimento Livre e Esclarecido às crianças com idade de 5 a 8 anos.

Gostaríamos de convidar você a participar de um estudo sobre crianças que nascem antes do tempo normal. Os médicos que estudam sobre estas crianças observaram que elas podem apresentar alterações no sangue relacionadas à sua pressão, assim como alterações nos açúcares e nas gorduras. Conhecendo melhor esta situação, as autoridades de saúde poderão adotar medidas preventivas para redução dos riscos a que estas crianças estão expostas, melhorando sua qualidade de vida.

Sua colaboração será de muita importância para a realização deste trabalho. É necessário que você tenha conhecimento de algumas informações antes de decidir quanto a sua participação.

Caso você concorde em participar, seus pais ou responsáveis responderão a um questionário. A seguir, após assinatura neste termo, você será pesado e terá sua altura e circunferência da barriga medidas. Será ainda colocado em torno do seu braço um aparelho para medir a pressão arterial. Amostras de sangue serão coletadas no Laboratório Central do HC UFMG para que sejam avaliadas as concentrações de açúcar e gorduras.

Há riscos mínimos para você como os relacionados à coleta de sangue, sendo eles dor durante a coleta e hematomas após a mesma, porém esses riscos serão minimizados, pois as coletas serão realizadas por profissionais devidamente capacitados e com todos os cuidados necessários.

Todas as informações obtidas serão confidenciais e serão garantidos o anonimato e o sigilo absoluto por parte dos pesquisadores. A utilização dos resultados das informações obtidas será exclusivamente para fins deste estudo e publicações em artigos científicos, sem identificação dos participantes.

Você não é obrigado a participar deste estudo se não quiser, portanto fique à vontade em dizer, caso não queira participar. Você terá liberdade para desistir da pesquisa, a qualquer momento, sem risco de penalização. Você receberá uma cópia desta folha com os telefones das médicas responsáveis pela pesquisa, podendo entrar em contato com elas se quiser tirar dúvidas.

Eu, _____, declaro ter sido informado

(a) dos objetivos do presente estudo de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e o meu responsável poderá modificar a decisão de participar se assim o desejar. Tendo o consentimento do meu responsável já assinado, declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo assentimento e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Data: _____/_____/_____ Assinatura da criança:

Pesquisador responsável: Cristiane Valéria Batista Pereira Abdo Orientadores da pesquisa:
Ivani Novato Silva
Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana

Comitê de Ética e Pesquisa (COEP) - Av. Antônio Carlos nº 6627, campus UFMG Pampulha - unidade administrativa II - 2º andar, sala 2005, Belo Horizonte, MG; CEP 31270-901.
Telefone: 3409-4592.

APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO



Código de identificação na

pesquisa: Dados do paciente

Nome _____

Data de nascimento ____ / ____ / ____

Idade _____

Sexo () Feminino () Masculino

Telefones para contato (____) _____ / (____) _____

Endereço:

IDHM _____ (consulta ao PNUD)

Dados da fase neonatal (questionar a mãe e/ou consultar prontuário)

Nº. de consultas de pré-natal: _____

Recebeu orientações sobre amamentação no pré-natal? () Não () Sim

Recebeu orientações sobre amamentação no alojamento conjunto? () Não () Sim

Amamentou com quanto tempo após o nascimento? _____

Ofereceu o seio na sala de parto? () Sim () Não

Gemelar? () Sim () Não

Hora do nascimento _____

Idade gestacional _____ semanas _____ dias

Tipo de parto () Normal () Cesariana () Cesariana com anestesia geral

Peso ao nascimento _____ gramas

Estatura ao nascimento _____ cm

Causa da prematuridade _____

Intercorrências pré natais?

Doenças maternas na gestação?

Uso de medicamentos maternos na gravidez/ trabalho de parto () Não () Sim. Qual?

Corticóide? _____

Outros? _____

Intercorrências pós-natais?

Tempo de internação _____

Dificuldades de amamentação () Não () Sim Quais?

Usou fórmula? () Sim () Não

Caso tenha usado fórmula, esta foi por quanto tempo? _____

Aleitamento Materno Exclusivo?

Por quanto tempo? _____

Aleitamento Materno + complemento (desmame parcial)

Por quanto tempo? _____

Quantas vezes o seio era oferecido
diariamente? () 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () 6
ou mais

Qual complemento era oferecido?

() Fórmula Láctea () Leite de Vaca () Leite de soja () Outro? _____

Utensílio utilizado

() Mamadeira () Copo () Colher () Chuca () Outro? _____

Quando iniciou

() 1ª semana () 2ª semana () 3ª semana () 4ª semana

() Apenas outro alimento que não seja leite materno (Desmame Total). Qual idade? _____

Qual alimento era oferecido?

() Fórmula Láctea () Leite de Vaca () Leite de soja () Outro? _____

Utensílio utilizado

() Mamadeira () Copo () Colher () Chuca () Outro? _____

Quando iniciou

() 1ª semana () 2ª semana () 3ª semana () 4ª semana

Usou chupeta?

() Não () Sim. Por quanto tempo? _____

Paciente

Desenvolvimento

Social

() adequado para idade
cronológica

() adequado para idade
corrigida

() atrasado

Motor

- () adequado para idade cronológica
- () adequado para idade corrigida
- () atrasado

Fala

- () adequado para idade cronológica
- () adequado para idade corrigida
- () atrasado

Lê e escreve? _____

Comorbidades

TDAH () Sim () Não

Medicações em uso

Vacinas em dia () Sim () Não

Alergias () Sim () Não. Quais? _____

Alturas anteriores

| | |
|--------------|---------------------|
| 1 ano _____ | 1 ano e meio _____ |
| 2 anos _____ | 2 anos e meio _____ |
| 3 anos _____ | 3 anos e meio _____ |
| 4 anos _____ | 4 anos e meio _____ |

Recordatório Alimentar Atual (24 horas

anteriores) Hábitos atuais:

Número de refeições diárias _____

Qual é a frequência na ingestão diária dos seguintes alimentos:

- Frutas ()
- Verduras e legumes ()
- Grãos ()
- Alimentos gordurosos (carne com gordura aparente, salcicha, frituras, salgadinhos) ()
- Refrigerantes ()
- Doces, biscoitos recheados, balas, bolos ()

Costuma fazer as refeições à frente da TV? () Sim () Não

Almoça e/ou janta em companhia da família ou outro cuidador? () Sim ()

Não Ingere líquido durante as refeições? () Sim () Não

Em que consiste a alimentação na escola?

Pratica atividade física? Sim ()

Não ()

Qual a frequência? _____x por
semana

Costuma assistir TV ou jogar vídeo-game? () Não ()

Sim Qual a frequência? _horas por dia

Sono

História

Familiar / socioeconômica

Pai

Altura _____

Doenças crônicas _____

Escolaridade () Analfabeto () Ensino Médio Completo
 () Ensino Fundamental Incompleto
 () Ensino Superior Incompleto
 () Ensino Fundamental Completo
 () Ensino Superior Completo
 () Ensino Médio Incompleto

Mãe

Altura _____

Doenças crônicas _____

Escolaridade () Analfabeto () Ensino Médio Completo
 () Ensino Fundamental Incompleto () Ensino Superior Incompleto
 () Ensino Fundamental Completo () Ensino Superior Completo
 () Ensino Médio Incompleto

Renda familiar _____

Nº de filhos vivos () Um () Dois () Três () Quatro () Cinco ou mais

Outros prematuros? () Sim () Não Quantos? _____

Filhos anteriores foram amamentados? () Não () Sim

Por quanto tempo? _____ Foi exclusivamente no seio? () Sim () Não

Pai reside com a família?

Avó reside com a família?

Doenças em outros membros da família? () Sim () Não Quais? _____

Ao exame físico

Peso _____ grs Altura _____ cm Idade/peso _____ IMC _____

PNI _____ x _____ mmHg

I.O. _____

Cintura

Quadril

Tireoide _____

Pêlos () 1 () 2 () 3 () 4 () 5

Mamas () 1 () 2 () 3 () 4 () 5

Testículos: _____ ml direita; _____ ml esquerda

Pênis _____ cm

Alterações

Exames laboratoriais:

Glicemia jejum _____

LDL-C _____

HDL-C _____ VLDL-C _____

LDL-c _____ HDL-c _____ VLDL-c _____

Insulina jejum _____

Idade/altura _____ FC _____

**ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
(COEP) MEDIANTE PARECER Nº 2.034.724**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP**

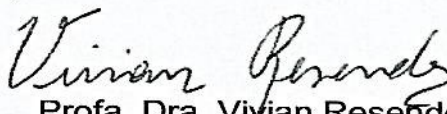
Projeto: CAAE – 65937717.2.0000.5149

**Interessado(a): Profa. Cristiane Valeria Batista Pereira Abdo
Departamento de Pediatria
Faculdade de Medicina- UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 24 de abril de 2017, o projeto de pesquisa intitulado “**Perfil metabólico de crianças nascidas pré-termo pequenas para a idade gestacional**” bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto através da Plataforma Brasil.


Profa. Dra. Vivian Resende
Coordenadora do COEP-UFMG