

Infecções de transmissão vertical e restrição do crescimento extrauterino em neonatos prematuros: novo fator de risco

Verônica Cheles Vieira ¹

 <https://orcid.org/0000-0001-6395-4096>

Raquel Cristina Gomes Lima ²

 <https://orcid.org/0000-0001-5344-3508>

Daiane Borges Queiroz ³

 <https://orcid.org/0000-0003-0665-1114>

Danielle Souto de Medeiros ⁴

 <https://orcid.org/0000-0002-2480-8990>

^{1,3,4} Instituto Multidisciplinar em Saúde. Universidade Federal da Bahia. Rua Hormindo Barros, 58. Candeias. Vitória da Conquista, BA, Brasil. CEP: 45.029-094. E-mail: veronicheles@gmail.com

² Departamento de Ciências Naturais. Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia. Vitória da Conquista, BA, Brasil.

Resumo

Objetivos: investigar associação das Infecções de Transmissão Vertical (ITV) com a Restrição do Crescimento Extrauterino (RCEU) entre prematuros em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN).

Métodos: recorte de um estudo de coorte não concorrente, com análise em prontuários. Avaliou-se a ocorrência de RCEU em prematuros que tiveram a idade gestacional de nascimento ≥ 32 semanas e < 36 semanas e que apresentaram idade gestacional corrigida de 36 semanas completas dentro do período de acompanhamento de 27 dias de vida. Foram excluídos os prematuros com anomalias congênitas maiores. Analisou-se associações entre RCEU, as ITV e as covariáveis relacionadas à doença materna, características do nascimento, morbidades perinatais e práticas clínicas.

Resultados: dos 91 prematuros, 59,3% (IC95% 48,9-69,0%) desenvolveram RCEU. As ITV foram observadas em 4,4% da população; todos os prematuros acometidos por ITV apresentaram RCEU. As ITV encontradas foram sífilis, citomegalovirose e toxoplasmose. A análise final demonstrou associação positiva das ITV com RCEU (RR=1,57; IC95%= 1,07-2,30); as covariáveis sexo feminino (RR=1,50; IC95%= 1,11-2,02), classificação prematuro moderado (RR=1,41; IC95%=1,06-1,87) e pequeno para a idade gestacional (RR=2,69; IC95%1,85-3,90) também influenciaram este desfecho.

Conclusão: este estudo revelou as ITV como importante fator de morbidade, com impacto no aumento do risco de RCEU entre prematuros acometidos por essas doenças.

Palavras-chave Prematuro, Crescimento, Desnutrição, Transmissão vertical



Introdução

A avaliação e vigilância do crescimento são fundamentais para o bom acompanhamento dos neonatos prematuros. A condição de ser prematuro deve ser considerada como uma situação que predispõe o neonato a risco nutricional, tendo em vista as diversas limitações que decorrem desse nascimento precoce, tais como o desenvolvimento incompleto dos sistemas orgânicos e a ocorrência de diversas comorbidades, principalmente aquelas relacionadas à digestão e absorção de nutrientes.¹

Tem-se observado, em diversos serviços, a ocorrência universal de restrições de crescimento após o nascimento, com maior incidência no grupo de neonatos prematuros.^{2,3} Para essa morbidade, foi definido o termo Restrição de Crescimento Extrauterino (RCEU). A RCEU é um marcador de grave *déficit* nutricional durante as primeiras semanas de vida, e pode ser diagnosticada nas idades de 36 ou 40 semanas de idade gestacional corrigida (IGC), baseando-se em curvas de referência de crescimento intrauterino ou de crescimento pós-natal.⁴

As complicações decorrentes da RCEU no período inicial da vida podem gerar alterações permanentes para a criança, com prejuízos no desenvolvimento do sistema nervoso central, cognição e crescimento somático.⁵ Além disso, podem persistir até mesmo na idade adulta, promovendo o surgimento de diversas doenças crônicas tais como doença arterial coronariana, diabetes mellitus do tipo 2, câncer, osteoporose e várias doenças psiquiátricas.⁶

Autores relatam que diversos fatores podem determinar o comprometimento do crescimento no período pós-natal, interagindo de forma complexa para a ocorrência de RCEU. Fatores genéticos e ambientais estão envolvidos, incluindo a nutrição inadequada durante o período fetal e neonatal, hospitalizações, tratamentos medicamentosos instituídos, anormalidades endócrinas e morbidades relacionadas à própria prematuridade.^{4,7,8,9} Outras condições no recém-nascido prematuro também podem influenciar na ocorrência da RCEU como a classificação “pequeno para a idade gestacional” (PIG), o baixo peso ao nascer e a necessidade de reanimação ao nascimento.^{7,10}

Contudo, ainda há lacunas nos estudos, principalmente relacionadas aos possíveis fatores associados à RCEU ainda não investigados. No Brasil, algumas condições infecciosas ainda são prevalentes na população e adquirem maior relevância quando acometem mulheres grávidas, com riscos para o feto

e o recém-nascido,¹¹ especialmente no caso de prematuros. De acordo com Madrid *et al.*,¹² as Infecções de Transmissão Vertical influenciam significativamente nas taxas de morbimortalidade neonatal e infantil, podem causar consequências devastadoras para o recém-nascido, contribuindo para a ocorrência de malformações congênitas, lesões teciduais e morte devido à prematuridade e baixo peso ao nascer. A transmissão dessas infecções ocorre com mais frequência através da placenta, após a mãe ser infectada, ou através da transmissão direta pelo colo uterino durante a gestação. Existem diversas causas infecciosas relacionadas a essas doenças, sendo documentados na literatura o citomegalovírus, toxoplasma gondii, sífilis, herpes, hepatites B e C, HIV, HTLV, entre outros.¹³

No Brasil, a realização da triagem pré-natal dessas doenças tem sido utilizada como estratégia para a detecção precoce e redução de danos, considerando que as Infecções de Transmissão Vertical são problemas de saúde pública que geram sérios impactos na saúde materna e do neonato.¹⁴ No estado da Bahia, em um estudo realizado por São Pedro *et al.*,¹⁵ 64.743 gestantes foram testadas e observaram-se maiores prevalências de sífilis e toxoplasmose nas macrorregiões sudoeste e sul do estado.

Diante desse cenário, foi levantada neste estudo a hipótese de que as Infecções de Transmissão Vertical também possam interferir no crescimento das crianças prematuras. Assim, este trabalho teve como objetivo investigar a associação das Infecções de Transmissão Vertical com a RCEU entre prematuros internados em Unidades de Terapia Intensiva Neonatais (UTIN) no sudoeste da Bahia.

Métodos

Esta pesquisa derivou-se de um estudo de coorte não concorrente, Coorte Nascer Prematuro, de base hospitalar, com análise documental em prontuários de recém-nascidos prematuros internados em UTI Neonatais de três hospitais de uma cidade da região Nordeste do país, no período entre 1º de janeiro de 2016 a 31 de dezembro de 2017.

O estudo foi realizado em um município de médio porte que oferece o serviço de cuidados intensivos neonatais em três unidades, com práticas clínicas e nutricionais padronizadas em protocolos clínicos semelhantes e com iguais níveis de aderência.

Os dados foram coletados dos prontuários dos prematuros internados, armazenados no Serviço de Arquivo Médico e Estatística dos hospitais, por meio

de um questionário específico, construído a partir do instrumento do Inquérito Nascer para o Brasil, por pesquisadores voluntários da área de saúde, após treinamento e sob supervisão de neonatologistas.¹⁶ Para aprimorar o instrumento, padronizar e testar a logística de campo realizou-se um estudo piloto, em maio de 2018, com cerca de 20% do número total de prontuários, do período de novembro a dezembro de 2015, para as três UTI neonatais. A coleta de dados foi realizada no período de junho de 2018 a maio de 2019, através de tablets contendo questionário digital criado no aplicativo Kobo Toolbox 1.4.8®.

Nesse recorte, utilizamos o grupo de prematuros que tiveram a idade gestacional de nascimento ≥ 32 semanas e <36 semanas, e que apresentaram idade gestacional corrigida de 36 semanas completas dentro do período de acompanhamento de 27 dias de vida, estando internados na unidade neonatal.

Foram excluídos do estudo recém-nascidos com anomalias congênitas maiores (alterações anatômicas graves: cardiopatias congênitas complexas, atresias do trato gastrointestinal, defeitos da parede abdominal, hidrocefalia, encefalocele e hérnia diafragmática).

A variável dependente do estudo foi a Restrição de Crescimento Extrauterino (RCEU) em prematuros com idade gestacional corrigida de 36 semanas, sendo a variável dicotomizada em não ou sim. Para identificação dos recém-nascidos com RCEU, foi realizada a comparação do peso com a idade gestacional corrigida de 36 semanas, sendo considerados com RCEU os prematuros que tiveram score z do peso ≤ -2 , pelas curvas de crescimento específicas para prematuros.¹⁷

A principal variável independente estudada foi a Infecção de Transmissão Vertical (não ou sim), caracterizada pela ocorrência de pelo menos um tipo de infecção de transmissão vertical no prematuro (toxoplasmose, rubéola, sífilis, citomegalovírus, herpes, HIV).

As covariáveis para ajuste foram relacionadas de acordo com os seguintes blocos: presença de doença hipertensiva na gestação, características do nascimento, morbidades neonatais e práticas clínicas.

Foi dicotomizada em não ou sim a variável qualitativa relacionada à presença de doença hipertensiva na gestação (pré-eclâmpsia, eclâmpsia, doença hipertensiva específica da gestação, síndrome Hellp).

Quanto às características do nascimento foram analisados: sexo (masculino, feminino); peso ao nascer (em gramas), categorizado em maior ou igual a 1500g ou inferior a 1500g; idade gestacional (IG), classificada como prematuro tardio (entre 34

semanas e 36 semanas e 6 dias) ou prematuro moderado (de 32 semanas a 33 semanas e 6 dias).¹⁸ A IG foi definida pela estimativa obstétrica, de preferência a data da última menstruação, seguida por ultrassonografia e por último a IG estimada pelo método de *New Ballard* e/ou método de Capurro. Foram definidos como Pequenos para Idade Gestacional (PIG) (Não ou Sim) os neonatos com escore z do peso de nascimento inferior a $-1,29$ (Percentil 10%),¹⁹ definido de acordo com as curvas *Intergrowth-21*. A variável crescimento intrauterino restrito foi criada de forma categórica, avaliada como não ou sim.

As morbidades neonatais (avaliadas como não ou sim) corresponderam às seguintes doenças: sepse precoce, sepse tardia e síndrome do desconforto respiratório.

As práticas clínicas foram avaliadas pelas variáveis: necessidade de reanimação em sala de parto, uso de oxigênio com 36 semanas, quantidade de dias sem dieta enteral, e tempo de uso de oxigênio suplementar (em dias). As duas últimas variáveis foram utilizadas na forma numérica, e as demais como categóricas (não ou sim).

Foram realizadas análises descritivas, por meio de medidas de frequências (para as variáveis categóricas); e medianas, valores mínimos e máximos (para as variáveis numéricas). Foram realizados testes de normalidade para as variáveis numéricas contínuas (análise gráfica, *Shapiro-Wilk*, avaliação de média e mediana, entre outras) sendo que todas apresentaram distribuição não-paramétrica.

Para análise bivariada entre variáveis categóricas e os desfechos, foi realizada a regressão de Poisson com variância robusta, sendo o p valor estimado pelo teste de Wald. As medianas das variáveis quantitativas foram comparadas utilizando o teste *Mann-Whitney-Wilcoxon*. Foram estimados os riscos relativos (RR) para a ocorrência de RCEU e seus respectivos intervalos de confiança 95% (IC95%).

Na análise multivariada foi adotado o método Stepwise Backward com a inclusão das variáveis explicativas que apresentaram associação com o desfecho em nível de significância inferior a 20% na análise bivariada. Para a permanência das variáveis no modelo final, foi utilizado nível de significância inferior a 5%. Os modelos foram comparados pelo critério de Akaike, e a adequação foi avaliada pelo qui-quadrado. Foi utilizado o programa estatístico Stata versão 15.0 (*Stata Corporation, CollegeStation, USA*) para a codificação e análises estatísticas dos dados.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em

Pesquisa do Instituto Multidisciplinar de Saúde/Campus Anísio Teixeira/Universidade Federal da Bahia no dia 05 de fevereiro de 2018, sob o número de CAAE: 79450717.4.0000.5556.

Resultados

No total foram levantados 592 prontuários de prematuros, sendo excluídos 37 por apresentarem malformações maiores. Foram elegíveis 555 prontuários, sendo 155 não encontrados, finalizando a amostra total de 400 prematuros. Para este recorte permaneceram no estudo 91 prontuários de prematuros com IGC de 36 semanas, pois foram excluídos 40 prematuros com idade gestacional de nascimento \geq 36 semanas (ou 252 dias de vida), 182 que não atingiram a IGC de 36 semanas durante o período de internamento (que nasceram com IG $<$ 32 semanas e 1 dia ou 225 dias), 84 que receberam alta e 3 que vieram a óbito antes da IGC de 36 semanas (Figura 1).

Dos 91 prematuros, 59,3% (IC95% 48,9-69,0%) desenvolveram RCEU (Figura 2). Todos os prematuros com Infecção de Transmissão Vertical apresentaram RCEU. As ITV foram observadas em 4,4% da população (Tabela 1). Dos infectados, a sífilis foi a doença mais frequente, seguida de infecção por citomegalovírus e toxoplasmose.

Mais da metade dos recém-nascidos avaliados era do sexo masculino (55,0%) e 23,1% tiveram peso de nascimento abaixo de 1.500g. A idade gestacional de nascimento variou de 32^{6/7} a 35 semanas^{5/7}, sendo 68,1% prematuros tardios e 31,9% moderados. A classificação como PIG foi encontrada em 44,0%, 15,3% apresentaram crescimento intrauterino restrito e 29,7% tiveram mães que apresentaram doença hipertensiva na gestação. A necessidade de reanimação em sala de parto ocorreu em 40,7% dos prematuros e 5,3% estavam em uso de oxigênio com 36 semanas de idade corrigida. Das morbidades do período neonatal, a sepse precoce esteve presente em 56,0%, a sepse tardia em 18,7% e a síndrome do desconforto respiratório em 22,0% (Tabela 1).

A análise bivariada demonstrou maior incidência de RCEU entre os prematuros do sexo feminino (70,7%), de peso ao nascer menor que 1.500g (90,5%), com classificação como prematuro moderado (75,9%) e como PIG (92,5%), que apresentaram crescimento intrauterino restrito (92,3%) e cujas mães desenvolveram doença hipertensiva na gestação (77,8%) (Tabela 1).

Após análise múltipla, a presença de Infecção de Transmissão Vertical aumentou significativamente o risco de RCEU (RR=1,57; IC95%= 1,07-2,30) entre

os prematuros. O sexo feminino (RR=1,50; IC95%= 1,11-2,02), as classificações como prematuro moderado (RR=1,41; IC95%= 1,06-1,87) e PIG (RR=2,69; IC95%= 1,85-3,90) também estiveram positivamente associados ao desfecho no modelo final (Tabela 1).

Discussão

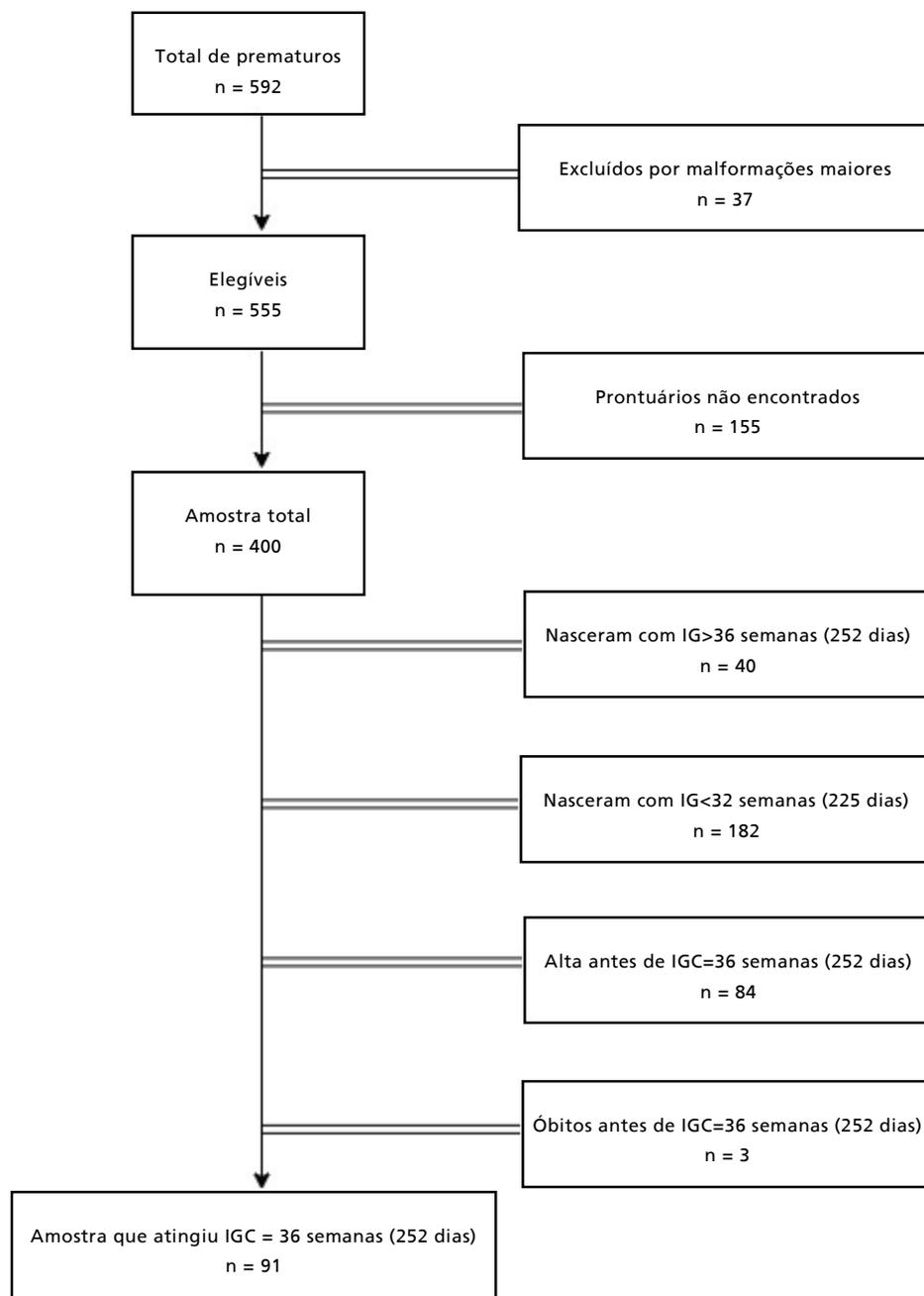
Este estudo revelou elevada incidência de RCEU entre os prematuros internados nas UTIN. As Infecções de Transmissão Vertical, condições, em sua maioria, evitáveis por um acompanhamento pré-conceitual e/ou pré-natal de qualidade, aumentaram o risco de RCEU em 57%, mesmo após ajuste pelas covariáveis sexo, classificação da idade gestacional e PIG.

Apesar de a RCEU ser considerada de ocorrência universal nas unidades neonatais, a frequência desse problema apresenta muitas variações.³ Em um estudo transversal nacional, realizado em 2010, em uma UTIN, observou-se a prevalência de 29,3% de restrição em prematuros com IGC de 36 semanas.⁹ Renau *et al.*,²⁰ em 2018, com um grupo de 126 prematuros, utilizando curva de crescimento fetal como parâmetro, encontraram prevalência de RCEU de 66,0%. Contudo, no Canadá, ao avaliarem apenas prematuros extremos com mesma idade gestacional, Shah *et al.*²¹ encontraram uma frequência de RCEU de 87,8%. Em nosso estudo, encontramos uma incidência de 59,3%.

Essas divergências podem ser explicadas em decorrência da utilização de diferentes curvas de avaliação do crescimento nos estudos. Utilizamos como referência para esta população as curvas *Intergrowth-21*, preconizadas pela Sociedade Brasileira de Pediatria e pela Organização Mundial da Saúde. Foram escolhidas por serem prescritivas e longitudinais, estando adequadas para avaliação de prematuros, principalmente dos grupos de moderados e tardios. Quando se avalia a presença de RCEU utilizando as curvas *Intergrowth-21*, pode-se reduzir o risco de sobrediagnóstico, fato que ocorre ao se fazer uso das curvas de crescimento fetal. Atualmente sabe-se que a dinâmica do crescimento fetal é diferente do prematuro, posto que os ganhos de peso adquiridos dentro e fora do útero são influenciados por diferentes processos biológicos, restrições nutricionais e ambientais. No feto o ganho ponderal é maior que o prematuro, assim, ao se comparar prematuros com curvas fetais, a frequência de RCEU possivelmente estará aumentada. Dessa forma, entende-se que os fetos e os prematuros estão em grupos diferentes, necessitando, portanto, do uso

Figura 1

Diagrama de fluxo: prontuários analisados na pesquisa.



de curvas que sejam mais específicas para cada.²²

Villar *et al.*²² destacam a importância da superestimulação da RCEU, a qual pode acarretar prejuízos para o prematuro. Grandes incrementos das práticas nutricionais na tentativa de se corrigir a RCEU, quando esta se encontra superestimada, pode levar a

desequilíbrios na composição da estrutura corporal do prematuro, causando aumento da proporção de gordura corporal, que mais tardiamente, na fase adulta, pode estar responsabilizada pelo aumento da incidência de doenças cardiovasculares.²²

Observa-se que não existe uniformidade

metodológica entre os estudos. A ocorrência de RCEU encontra-se investigada em diferentes momentos, seja na alta ou com IGC de 36 ou 40 semanas. A avaliação da restrição no momento da alta hospitalar inclui recém-nascidos de diferentes IGC, explicando as frequências menores de restrição. Lima *et al.*,⁷ em um estudo longitudinal realizado entre 2007 a 2011 em quatro unidades neonatais da Rede Perinatal (Rio de Janeiro), relataram a frequência de 26% de RCEU na alta hospitalar. Clark *et al.*,²³ utilizando dados de 124 unidades de terapia intensiva neonatal, revisaram informações de 24.371 recém-nascidos, e identificaram a incidência 28% de RCEU. Em nosso estudo encontramos resultados maiores tendo em vista que a avaliação foi realizada com prematuros de IGC 36 semanas, os quais ainda se encontravam internados nas UTIN e com morbidades associadas à prematuridade ainda presentes, ocorrendo a interferência mais efetiva desses fatores no crescimento.

A avaliação da restrição em grupos com diferentes idades gestacionais também poderia explicar a diferença dos resultados encontrados entre os estudos. Observa-se que os prematuros com menores idades apresentam maiores incidências de RCEU.⁸

Têm-se ainda as diferenças nas estimativas de idades gestacionais, que também contribuem para a ocorrência de discordâncias entre os estudos de RCEU, além das diferentes práticas assistenciais aplicadas em cada serviço, inclusive as práticas nutricionais.^{2,22}

Autores afirmam que a RCEU decorre de múltiplas causas, sendo que algumas ainda não foram elucidadas.^{4,24} Nesse contexto, as Infecções de Transmissão Vertical despertaram preocupação quanto a interferência dessa condição no crescimento das crianças prematuras, posto que são descritas como causa importante de mortalidade fetal assim como de morbidade e mortalidade perinatal.¹¹

O maior risco de RCEU entre prematuros com Infecções de Transmissão Vertical pode estar relacionado ao maior comprometimento dos recém-nascidos com essas condições. Waldorf *et al.*¹³ discutem que a presença de infecção materna por bactérias, vírus e parasitas pode ocasionar morte fetal, lesão de múltiplos órgãos ou sequelas limitantes. Essas infecções, quando transmitidas ao feto, resultam no surgimento de respostas inflamatórias sistêmicas cujos prejuízos se estendem ao período pós-natal. Os processos inflamatórios aumentam a

Figura 2

Restrição do crescimento extrauterino. Coorte Nascido Prematuro, 2018, Brasil.

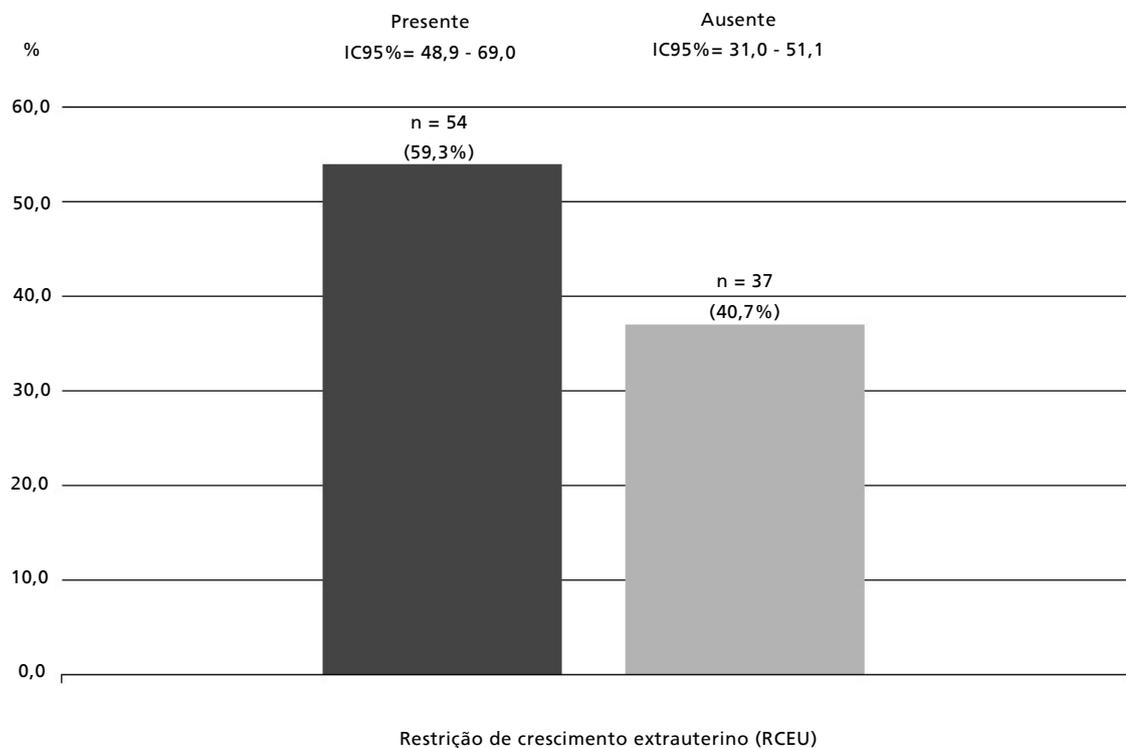


Tabela 1

Análise descritiva, bivariada e multivariada – Restrição de Crescimento Extrauterino. Coorte Nascer Prematuro, 2018, Brasil.

Variáveis	Total	RCEU presente	Análise bivariada		Análise multivariada	
			RR (IC95%)	p	RR (IC95%)	p
Infecção de Transmissão Vertical*				<0,001†		0,02†
Não	87 (95,6%)	50 (57,5%)	1,00		1,00	
Sim	4 (4,4%)	4 (100%)	1,74 (1,45 – 2,09)		1,57 (1,07 – 2,30)	
Doença hipertensiva na gestação*				0,010†		
Não	64 (70,3%)	33 (51,6%)	1,00			
Sim	27 (29,7%)	21 (77,8%)	1,51 (1,10 – 2,06)			
Sexo*				0,047†		0,008†
Masculino	50 (55,0%)	25 (50,0%)	1,00		1,00	
Feminino	41 (45,0%)	29 (70,7%)	1,41 (1,01 – 1,99)		1,50 (1,11 – 2,02)	
Peso nascimento (g)*				<0,001†		
≥ 1.500	70 (76,9%)	35 (50,0%)	1,00			
< 1.500	21 (23,1%)	19 (90,5%)	1,81 (1,38 – 2,38)			
Idade gestacional*				0,018†		0,017†
Prematuro Tardio	62 (68,1%)	32 (51,6%)	1,00		1,00	
Prematuro Moderado	29 (31,9%)	22 (75,9%)	1,47 (1,07 – 2,02)		1,41 (1,06 – 1,87)	
Pequeno para a idade gestacional*				<0,001†		<0,001†
Não	51 (56,0%)	17 (33,3%)	1,00		1,00	
Sim	40 (44,0%)	37 (92,5%)	2,78 (1,86 – 4,14)		2,69 (1,85 – 3,90)	
Crescimento intrauterino restrito				<0,001†		
Não	72 (84,7%)	36 (50,0%)	1,00			
Sim	13 (15,3%)	12 (92,3%)	1,85 (1,39 – 2,44)			
Sepse precoce				0,329†		
Não	40 (44,0%)	26 (65,0%)	1,00			
Sim	51 (56,0%)	28 (54,9%)	0,84 (0,60 – 1,19)			
Sepse tardia				0,601†		
Não	74 (81,3%)	43 (58,1%)	1,00			
Sim	17 (18,7%)	11 (64,7%)	1,11 (0,74 – 1,67)			
Síndrome do desconforto respiratório				0,230†		
Não	71 (78,0%)	40 (56,3%)	1,00			
Sim	20 (22,0%)	14 (70,0%)	1,24 (0,87 – 1,77)			
Necessidade de reanimação em sala de parto				0,369†		
Não	54 (59,3%)	30 (55,6%)	1,00			
Sim	37 (40,7%)	24 (64,9%)	1,17 (0,83 – 1,64)			
Uso de oxigênio com 36 semanas				0,612†		
Não	71 (94,7%)	46 (64,8%)	1,00			
Sim	4 (5,3%)	2 (50,0%)	0,77 (0,28 – 2,10)			
Variáveis numéricas assimétricas	Mediana	RCEU Presente Mediana (mín-máx)	RR (IC95%)	p		
Tempo sem dieta enteral (dias)	1 (0 – 9)	1 (0 - 7)	0,99 (0,89 – 1,11)	0,905†		
Tempo de uso de oxigênio suplementar	4 (0 – 24)	4 (0 - 23)	1,00 (0,96 – 1,03)	0,846†		

* Variáveis utilizadas na análise ajustada: infecção de transmissão vertical, doença hipertensiva na gestação, sexo, peso nascimento, idade gestacional, pequeno para a idade gestacional.

† Teste de Wald; RR= risco relativo; IC95%= intervalo de confiança.

produção de citocinas tais como IL6, IL8, TNF- α que podem causar lesões cerebrais, gastrointestinais, oftalmológicas e pulmonares. Além disso, a prevalência de infecções pode contribuir para a ocorrência de corioamnionite, sendo frequentemente associada ao parto prematuro. A presença dessas infecções durante a gravidez também prejudica o desenvolvimento placentário e, conseqüentemente, compromete o crescimento fetal adequado.^{13,25}

As infecções intrauterinas também contribuem para o nascimento de neonatos com quadros clínicos graves, com maior risco para o desenvolvimento de displasia broncopulmonar, hemorragia peri-intraventricular e enterocolite necrotizante.¹³

Dessa forma, as lesões potenciais decorrentes das Infecções de Transmissão Vertical que acometem o feto e o neonato podem explicar os achados encontrados nesse estudo ao ser observada a ocorrência de RCEU em todos os prematuros que foram acometidos por essas infecções.

Ainda existem desafios e dificuldades enfrentados pelos serviços de saúde para a redução da ocorrência das ITV. Nesse contexto, a sífilis se destaca como importante problema de saúde pública,²⁶ sendo, neste estudo, a infecção de transmissão vertical de maior ocorrência. Apesar do surgimento de políticas públicas para redução da doença, observa-se o agravamento mundial da epidemia da sífilis, com o aumento expressivo da forma adquirida da doença, e consequente aumento da sífilis congênita.²⁷ Em 2013, a média nacional ainda era de 3,3 casos a cada 1.000 nascimentos. Dessa forma, verifica-se que as crianças continuam nascendo infectadas, apesar do acesso da gestante ao pré-natal, da disponibilidade de testes diagnósticos e da eficácia do tratamento da gestante e do feto.²⁶

Corroborando com os achados de outros autores, também encontramos uma associação significativa da covariável sexo com a RCEU. A análise bivariada evidenciou maior ocorrência de RCEU em recém-nascidos do sexo feminino. No modelo final da multivariada também observamos maior risco no sexo feminino (RR=1,50, IC95%= 1,11-2,02). Gianini *et al.*²⁸ também encontraram menor frequência de RCEU no sexo masculino, com *odds ratio* 0,39 (IC95%= 0,20-0,80). Estudos justificam que a diferença entre os sexos, com superioridade no crescimento pós-natal dos neonatos do sexo masculino, decorre de causas multifatoriais, dentre elas cita-se a melhor incorporação de massa muscular nos meninos.²⁹

Neonatos com menores idades gestacionais de nascimento também estão expostos a maior risco de restrição de acordo com o presente estudo.

Observamos que os prematuros moderados, comparados aos prematuros tardios, tiveram maior risco (RR=1,41 IC95%= 1,06-1,87). No estudo publicado por Cao *et al.*,⁸ em 2015, na China, a incidência de RCEU aumentou com a diminuição da idade gestacional ao nascer.

Estudos demonstram que, nos neonatos prematuros, nascer pequeno para a idade gestacional pode apresentar importante impacto no crescimento pós-natal. Freitas *et al.*,² em 2016, realizaram estudo transversal em Minas Gerais com 254 prematuros hospitalizados em uma unidade neonatal, e observaram que nascer PIG aumentou a chance de ocorrer RCEU em 6,14 vezes, sendo que 84% dos prematuros PIG apresentaram restrição. Lima *et al.*,⁷ em um estudo longitudinal no qual foi analisada uma coorte de 570 prematuros no Rio de Janeiro, referiram que o fator de risco com maior impacto no estudo foi ter nascido PIG, com chance 4,33 vezes maior de restrição de crescimento na alta. Nossos resultados também demonstraram importante associação dessa covariável com o desfecho RCEU. A classificação PIG aumentou o risco em 2,69 (IC95%= 1,85-3,90) e 92,5% dos prematuros PIG apresentaram RCEU.

Este estudo pode ter limitações relacionadas ao possível viés de informação devido à coleta em prontuários. Dessa forma, priorizamos as análises da presença de doença hipertensiva na gestação, características do nascimento, morbidades neonatais e práticas clínicas, sendo esses dados encontrados mais consistentes e confiáveis. Houve prontuários não localizados, por serem físicos e muitos de longa permanência, o que dificultou o acesso e o armazenamento nas unidades hospitalares.

As causas relacionadas à RCEU são complexas e multifatoriais. Este estudo contribui para revelar as ITV como importante fator de morbidade, com impacto relevante no crescimento dos prematuros. As ITV são doenças passíveis de serem evitadas ou de terem suas conseqüências minimizadas com a otimização das ações de atenção ao planejamento familiar, pré-natal e assistência à saúde neonatal. Dessa forma, ações de intervenção nesse problema de saúde podem reduzir diversas sequelas, dentre elas a incidência de RCEU. Diante dos achados dessa pesquisa, sugerimos mais estudos para dar continuidade à investigação do impacto das ITV na ocorrência da RCEU em unidades de terapia intensiva neonatais.

Contribuição dos autores

Concepção e delineamento do estudo: Vieira VC, Lima RCG e Medeiros DS. Coleta de dados: Vieira VC, Lima RCG e Queiroz DB. Análise estatística e interpretação: Vieira VC, Medeiros DS. Redação: Vieira VC. Revisão crítica: Lima RCG e Queiroz DB. Todas as autoras aprovaram a versão final do artigo.

Referências

- Demartini AdA, Bagatin AC, da Silva RPGVC, Boguszewski MCS. Crescimento de crianças nascidas prematuras. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011; 55 (8): 534-40.
- Freitas BAC, Priore SE, Lima LM, Franceschini SCC. Extrauterine growth restriction: Universal problem among premature infants. *Rev Nutr*. 2016; 29 (1): 53-64.
- Embleton NE, Pang N, Cooke RJ. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics*. 2001. 107 (2): 270-3.
- Euser MA, De Wit CC, Finken MJJ, Rijken M, Wit JM. Growth of preterm born children. *Horm Res*. 2008.; 70 (6): 319-28.
- Oliveira AG, Siqueira PP, de Abreu LC. Cuidados nutricionais no recém-nascido de muito baixo peso. *J Hum Growth Dev*. 2008; 18 (2): 148-54.
- Calkins K, Devaskar SU. Fetal origins of adult disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2011; 41 (6): 158-76.
- Lima PAT, Carvalho M, da Costa ACC, Moreira MEL. Variables associated with extra uterine growth restriction in very low birth weight infants. *J Pediatr*. 2014; 90 (1): 22-7.
- Cao W, Zhang YH, Zhao DY, Xia HP, Zhu TW, Xie LJ. Risk factors for extrauterine growth restriction in preterm infants with gestational age less than 34 weeks. *Chinese J Contemporary Pediatrics*. 2015; 17 (5): 453-8. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/26014694>
- Freitas BAC, Sant'Ana LFR, Barros J, Priore SL, Barros JFN, Franceschini SCC. Crescimento do prematuro: revisão sobre as curvas de referência. *Rev Pediatr SOPERJ*. 2012; 13: 4-15.
- Ehrenkranz RA. Extrauterine growth restriction: is it preventable? *J Pediatr*. 2014; 90 (1): 1-3.
- Guia prático: infecções no ciclo grávido-puerperal. In: Fernandes CE, De Sá MFS, editors. *Orientações e Recomendações*. FEBRASGO. 2. São Paulo. [periódico online] 2016; p. 92. Disponível em: https://www.febrasgo.org.br/media/k2/attachments/02-INFECOyES_NO_CICLO_GRAVIDO_PUERPERAL.pdf
- Madrid L, Varo R, Siteo A, Bassat Q. Congenital and perinatally-acquired infections in resource-constrained settings. Expert review of anti-infective therapy. [periódico online] 2016 [acesso em 20 fev 2020]; 14(9):845-61. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27442227>
- Waldorf KMA, McAdams RM. Influence of infection during pregnancy on fetal development. *Reproduction*. 2013; 146 (5): R151-R62.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Cadernos de Atenção Básica. Atenção ao Pré-Natal de Baixo Risco. In: Saúde. MS, editor. Brasília, DF; [publicação online]. 2012 [acesso em 12 abril 2020]. p. 318. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cadernos_atencao_basica_32_prenatal.pdf
- São Pedro SAP, da Silva CAL, Rebouças MC, Costa MdFD. Triagem pré-natal de infecções nas macrorregiões sul e sudoeste do estado da Bahia, Brasil: detectadas em papel de filtro. *Rev Bras Saúde Mater Infant*. 2019; 19 (3): 691-700.
- Lansky S, Friche AAdL, Da Silva AAM, Campos D, Bittencourt SDdA, De Carvalho ML, De Frias PG, Cavalcante RS, Da Cunha AJLA. Pesquisa Nascer no Brasil: perfil da mortalidade neonatal e avaliação da assistência à gestante e ao recém-nascido. *Cad Saúde Pública*. 2014; 30: S192-S207.
- SBP (Sociedade Brasileira de Pediatria). Monitoramento do crescimento de RN pré-termos. In: Neonatologia DCd, editor Sociedade Brasileira de Pediatria [publicação online]. 2017 [acesso em 25 mai 2019]; p. 1-7. Disponível em: sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2017/03/Neonatologia-Monitoramento-do-cresc-do-RN-pt-270117.pdf
- AAP (American Academy of Pediatrics). Committee on Fetus and Newborn and ACOG Committee on Obstetric Practice. Guidelines for Perinatal Care, 8th Edition. editors Kilpatrick SJ, Papile L-A, Macones GA, [livro online]. 2017 [acesso em 12 abril 2020]. 710 p. Disponível em: <https://reader.aapublications.org/guidelines-for-perinatal-care-8th-edition/3>
- Gordijn S, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorgiou A, Baschat AA, Baker PN, Silver RM, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016; 48 (3): 333-9.
- Montserrat IRM, Aldecoa-Bilbao V, Balcells Esponera C, del Rey Hurtado de Mendoza B, Iriondo Sanz M, Iglesias-Platas I. Applying Methods for Postnatal Growth Assessment in the Clinical Setting: Evaluation in a

- Longitudinal Cohort of Very Preterm Infants. *Nutrients*. 2019; 11 (11): 2772.
21. Shah PS, Wong KY, Merko S, Bishara R, Dunn M, Asztalos E, Darling PB. Postnatal growth failure in preterm infants: ascertainment and relation to long-term outcome. *J Perinatal Med*. 2006; 34 (6): 484-9.
 22. Villar J, Giuliani F, Barros F, Roggero P, Coronado Zarco IA, Rego MAS, Ochieng R, Gianni ML, Rao S, Lambert A, Ryumina I, Britto C, Chawla D, Ismail LC, Ali SR, Hirst J, Teji JS, Abawi K, Asibey J, Duah JA, McCormick K, Bertino E, Papageorghiou AT, Figueras JA, Bhutta Z, Kennedy S. Monitoring the postnatal growth of preterm infants: a paradigm change. *Pediatrics*. 2018; 141 (2): e20172467.
 23. Clark RH, Thomas P, Peabody J. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. *Pediatrics*. 2003; 111 (5): 986-90.
 24. Cooke R, Foulder-Hughes L. Growth impairment in the very preterm and cognitive and motor performance at 7 years. *Arch Dis Childhood*. 2003; 88 (6): 482-7.
 25. Costa GB, de Oliveira MC, Gadelha SR, Albuquerque GR, Teixeira M, Raiol MRdS, Sousa SMB, Marin LJ. Infectious diseases during pregnancy in Brazil: seroprevalence and risk factors. *J Infect Dev Countr*. 2018; 12 (08): 657-65.
 26. Castro Romanelli RM, Carellos EVM, Campos FA, de Paula Pinto AS, Marques BA, Anchieta LM, Andrade GMQ. Abordagem neonatal nas infecções congênitas–toxoplasmose e sífilis. *Rev Méd Minas Gerais*. 2014; 24 (2): 202-15.
 27. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids, e Hepatites Virais. Caderno de boas práticas: o uso da penicilina na atenção básica para a prevenção da sífilis congênita no Brasil. Brasília, DF; 2015 [acesso em 3 mai 2020]. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/penicilina_para_prevencao_sifilis_congenita%20brasil.pdf
 28. Gianini NM, Vieira AA, Moreira MEL. Evaluation of the nutritional status at 40 weeks corrected gestational age in a cohort of very low birth weight infants. *J Pediatr*. 2005; 81 (1): 34-40.
 29. Saigal S, Stoskopf BL, Streiner DL, Burrows E. Physical growth and current health status of infants who were of extremely low birth weight and controls at adolescence. *Pediatrics*. 2001; 108 (2): 407-15.

Recebido em 8 de Maio de 2020

Versão final apresentada em 27 de Outubro de 2020

Aprovado em 28 de Dezembro de 2020