RENATO TAKESHI YAMADA

Evolução hematológica e do conteúdo de ferro em recém-nascidos de termo e pré-termo tardios, com e sem crescimento intrauterino restrito, durante os primeiros dois meses de vida

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Programa : Pediatria
Orientadora : Profª Drª Cléa Rodrigues Leone

São Paulo
2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Yamada, Renato Takeshi
Evolução hematológica e do conteúdo de ferro em recém-nascidos de termo e pré-termo tardios, com e sem crescimento intrauterino restrito, durante os primeiros dois meses de vida / Renato Takeshi Yamada. -- São Paulo, 2012.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Pediatria.
Orientadora: Cléa Rodrigues Leone.

Descritores: 1.Recém-nascido 2.Ferro 3.Anemia 4.Retardo do crescimento fetal 5.Prematuro 6.Neonatologia

USP/FM/DBD-073/12

A ***DEUS***, por me conceder a vida e iluminar
meu caminho, dotando-me de discernimento,
guiando meus passos na vida médica.

Ao meu pai ***LENATO*** e à minha mãe ***KYOKO***, fontes
inesgotáveis de sabedoria, paciência e amor,
caminhando sempre ao meu lado, acreditando e
apoiando-me silenciosamente. Agradeço por
ensinar-me que devemos viver intensamente, e
com sapiência, cada minuto de nossas vidas de
forma a crescermos, ajudando ao próximo.
Agradeço por iluminarem a minha vida.

Aos meus irmãos ***MARLENE*** e ***ROBERTO***, sempre
me lembrando dos ensinamentos de nossos pais,
apoiando-me e unindo as nossas famílias.

Aos meus sobrinhos ***YUMI***, ***DANIEL*** e ***MIE***
que alegram as nossas vidas.

Às minhas sobrinhas ***SATIE*** e ***SAYURI*** pelo
imenso carinho, aquecendo os nossos corações
e tornando esta caminhada mais aprazível.
Fontes de infinita delicadeza e alegria.

Ao meu cunhado, ***CLÁUDIO***, pela compreensão e
apoio, sempre presente nos momentos difíceis e
disposto a ajudar a todos. À minha *cunhada*,
Nancy, pela presença e confiança.

À minha prima e amiga, ***MYUKI***, pela inestimável paciência na revisão e formatação desta tese, presente e pronta para acolher-me a qualquer hora, sem questionamentos.

À minha prima e amiga, ***HITOMI***, cada vez mais presente em minha vida, torcendo sempre para o meu sucesso.

Ao meu primo e "irmão", ***TOSHIO***, caminhando agora junto com a nossa família e que, apesar da distância, sempre ao nosso lado e em nossos corações. Apesar de jovem, ensinando-me a superar as dificuldades com força e determinação.

Minha eterna gratidão.

À Profª Drª ***CLÉA RODRIGUES LEONE***, mais que orientadora, uma amiga e mentora, que soube compreender-me e ensinar-me os valores do conhecimento, estudo, pesquisa, integridade e honestidade na vida e dentro do ensino.

A ***TODAS AS MÃES***, que consentiram que o seu bem mais precioso, seus filhos, participassem deste estudo e possibilitasse a melhor compreensão dos pequenos recém-nascidos e lactentes.

Às ***CRIANÇAS***, pura inocência e imensa alegria — razão da minha vida, alma do meu trabalho e lume do meu estudo.

Minha profunda admiração, respeito e agradecimento...

À Drª ***AMÉLIA MIYASHIRO NUNES DOS SANTOS*** e aos Doutores ***JORGE DAVID AIVAZOGLOU CARNEIRO*** e ***MÁRIO CÍCERO FALCÃO***, pelas valiosas sugestões no Exame de Qualificação.

À Profª Drª ***MÁGDA M. S. CARNEIRO-SAMAPAIO***, Professora Titular e Presidente do Conselho Diretor do Instituto da Criança do HC-FMUSP.

Ao Prof. Dr ***WERTHER BRUNOW DE CARVALHO***, Professor Titular e Presidente da Comissão de Pós-graduação do Instituto da Criança do HC-FMUSP.

À Profª Drª ***THELMA SUELY OKAY*** por acreditar em meu projeto de pesquisa inicial e pela pronta colaboração, disponibilizando o serviço laboratorial que chefiava no início deste estudo, Laboratório de Investigação Médica (LIM-36), permitindo o seu desenvolvimento.

Ao Dr ***CARLOS ALBERTO MOREIRA-FILHO***, Professor Associado do Departamento de Pediatria da FMUSP e atual chefe do Laboratório de Investigação Média (LIM-36).

Ao ***LABORATÓRIO DE INVESTIGAÇÃO MÉDICA (LIM-36)*** por disponibilizar as condições para o estoque do material para as futuras possíveis análises laboratoriais.

À farmacêutica Drª ***GILDA MARIA BÁRBARO DEL NEGRO*** por disponibilizar seu tempo para o auxílio na elaboração do preparo do material coletado e o seu fracionamento para os diversos exames, viabilizando a execução desta tese.

À biologista chefe ***REGINA MIYUKI YAMAGATA*** do Laboratório de Análises Clínicas do ICR do HC da FMUSP, pela delicadeza e atenção na ajuda com as dosagens laboratoriais e a Sara que cadastrou todos pacientes no sistema operacional.

Ao Dr. ***JOSÉ FERNANDO DE SOUZA***, atual médico patologista responsável do Laboratório de Análises Clínicas, pela atenção cedida já no meio do andamento da pesquisa, permitindo a continuidade nas dosagens laboratoriais.

À biomédica Drª ***PATRÍCIA PALMEIRA*** pelo preparo do material coletado e estoque para a posterior dosagem, além da colaboração para a solicitação de bolsa de auxílio à pesquisa.

Às funcionárias do Laboratório de Análises Clínicas do ICR, ***VALDNEI DA SILVA SEGIN*** e ***YARA DOS REIS***, que atenciosamente receberam e cadastraram todas as amostras coletadas, mesmo fora de expediente.

À enfermeira ***CRISTINA KELLY BONGATTI LOMBARDI NOGUEIRA*** do Berçário do Hospital e Maternidade Interlagos pela ajuda no atendimento dos pacientes na Maternidade e na coleta de materiais para os exames laboratoriais.

À auxiliar de enfermagem ***OLGA ALBINO DE SIQUEIRA*** pela gentileza no auxílio do atendimento dos pacientes e na coleta de materiais para os exames laboratoriais.

À auxiliar administrativa e, posteriormente, auxiliar de enfermagem ***MÁRCIA FONSECA ARANTES*** pela grande ajuda na coleta de dados dos pacientes e reconvocação para o retorno.

Às ***ENFERMEIRAS*** e ***TÉCNICAS DE ENFERMAGEM DO CENTRO OBSTÉTRICO DO HOSPITAL E MATERNIDADE INTERLAGOS*** pela preocupação em ajudar com a coleta de dados.

À psicóloga ***SOLANGE APARECIDA DA SILVA LAMON***, Diretora do Ambulatório do Hospital e Maternidade Interlagos, que permitiu o agendamento e atendimento dos pacientes deste projeto.

À ***EQUIPE DO AMBULATÓRIO DO HOSPITAL E MATERNIDADE INTERLAGOS*** por nos ter recebido de braços abertos, auxiliando em cada pequeno detalhe e tornando mais fácil o seguimento destes pacientes.

À bibliotecária ***MARIZA KAZUE UMETSU YOSHIKAWA***, auxiliada pela ***DAYANNE D'MELO*** e ***MILENA DOS SANTOS SILVA***, pela grande ajuda no levantamento e revisão bibliográfica, buscando e separando todos artigos solicitados.

Ao Prof Dr ***CLÁUDIO LEONE*** que, paciente e atenciosamente, auxiliou-me com as análises estatísticas, sugerindo outras análises para melhor compreendermos os resultados obtidos.

Ao arte-finalista e amigo ***FRANCISCO GUSTAVO S. SILVA JR.***, que muito ajudou com os desenhos gráficos e tratamento das imagens desta tese, independente do dia ou da hora, sempre com muita compreensão e disposição.

Ao estatístico e matemático ***SÉRGIO MIKIO KOYAMA*** que, exaustivamente, auxiliou-me com as análises estatísticas e interpretação dos resultados puramente matemáticos.

À Drª ***NAILA DE OLIVEIRA ELIAS BARBOSA*** pela amizade, palavras de conforto e apoio, dividindo as angústias desde o início na elaboração do projeto de pesquisa e solicitação de sua exequibilidade, até a sua conclusão.

À Drª ***ANDREA AGUIAR TOFANELLO LOMBARD*** pela amizade, substituindo-me no trabalho para que pudesse dar continuidade a esta pesquisa.

Minha profunda gratidão e reconhecimento.

NASCER: *Passar a ter vida exterior no mundo; vir ao mundo por meio natural ou não; ser procriado por, descender de; começar a crescer, a brotar; começar a dar sinal de sua presença; ter surgimento, passar a existir; gerar-se; começar a formar-se, a esboçar-se; ter sua origem em ou provir de; tomar forma, instituir-se; tornar-se aberto; despertar (naquele momento, nascia para o amor); vir ao mundo (com certas qualidades, aptidões, talentos etc.); ato de nascer (o nascer do Sol).*

Definições extraídas do dicionário HOUAISS (2009) que, para mim, retratam a trajetória do homem.

"*Volta teu rosto sempre na direção do sol, e então, as sombras ficarão para trás*".

(*Provérbio Japonês*)

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

- Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).
- Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.
- Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA ..... **III**

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS ..... **V**

AGRADECIMENTOS ..... **VII**

LISTAS ..... **XVI**

RESUMO ..... **XXX**

ABSTRACT ..... **XXXIII**

1. INTRODUÇÃO **01**

1.1 METABOLISMO DO FERRO (FE) NO FETO 03

1.2 METABOLISMO DO FERRO (FE) NO RECÉM-NASCIDO (RN) 03

1.3 METABOLISMO DO FERRO (FE) NO CÉREBRO 06

1.4 EVOLUÇÃO HEMATOLÓGICA DO RECÉM-NASCIDO (RN) 07

1.5 DEFICIÊNCIA PÓS-NATAL DE FERRO (FE) 10

1.6 INDICADORES HEMATOLÓGICOS E DO CONTEÚDO DE FE CORPORAL .. 12

1.7 RECÉM-NASCIDO (RN) DE RISCO PARA A DEFICIÊNCIA DE FE 16

1.7.1 Recém-nascido Pré-termo Tardio (PT T) 16

1.7.2 Recém-nascidos com Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) 19

1.8 JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE 21

2. OBJETIVOS 23

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS 25

3.1 CASUÍSTICA 26

3.2 DESENHO DE ESTUDO 31

3.3 MÉTODOS 32

3.3.1 Medidas Antropométricas 32

3.3.2 Avaliação Laboratorial 33

3.3.3 Técnica de Coleta de Sangue 35

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA 35

4. RESULTADOS 37

4.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA 38

4.2 EVOLUÇÃO ANTROPOMÉTRICA DA POPULAÇÃO ESTUDADA 42

4.3 EVOLUÇÃO HEMATOLÓGICA DURANTE OS PRIMEIROS DOIS MESES DE VIDA 45

4.4 EVOLUÇÃO DO CONTEÚDO DE FERRO (FE), DURANTE OS PRIMEIROS DOIS MESES DE VIDA 50

4.5 ANÁLISE DE CORRELAÇÕES 55

4.6 ANÁLISES DE RISCO DE ANEMIA 59

4.7 ANÁLISE DE FATORES DE PROTEÇÃO E RISCO PARA HEMOGLOBINA (HB) E ANEMIA AOS DOIS MESES DE VIDA 61

5. DISCUSSÃO 65

5.1 DISCUSSÃO DA CASUÍSTICA E MÉTODOS 67

5.1.1 Casuística 67

5.1.2 Métodos 70

5.1.2.1 Avaliação da Presença de Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) 70

5.2 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS 71

5.2.1 Características da População Estudada 71

5.2.2 Eritrograma 77

5.2.3 Conteúdo Corporal de Ferro (Fe) 80

5.2.4 Correlações da Hemoglobina (Hb), Ferritina e suas Relações com o Peso 85

5.2.5 Risco de Anemia aos dois meses 86

6. CONCLUSÕES 93

REFERÊNCIAS 96

ANEXO A. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO 113

ANEXO B. PROTOCOLO DE ATENDIMENTO - QUESTIONÁRIO 116

ANEXO C. CARACTERÍSTICAS MATERNAS NOS DIFERENTES GRUPOS 118

ANEXO D. CARACTERÍSTICAS DOS RECÉM-NASCIDOS NOS DIFERENTES GRUPOS 123

ANEXO E. CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS DOS RECÉM-NASCIDOS NOS DIFERENTES GRUPOS 128

ANEXO F. EVOLUÇÃO DOS EXAMES DO CONTEÚDO DE FE NOS DIFERENTES GRUPOS 141

ANEXO G. EVOLUÇÃO DOS EXAMES HEMATOLÓGICOS NOS DIFERENTES GRUPOS 154

ANEXO H. CORRELAÇÕES REALIZADAS, SEM SIGNIFICÂNCIA ESTATÍSTICA 167

ANEXO I. REGRESSÕES MÚLTIPLAS *STEPWISE BACKWARD* 171

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Evolução da Hemoglobina (Hb) e Hematócrito (Ht) entre os grupos 47

FIGURA 2. Evolução da Capacidade de Ligação do Ferro (CLFe) e Ferro (Fe) Sérico entre os grupos 52

FIGURA 3. Evolução da Saturação da Transferrina (SatTf) e Ferritina entre os grupos..... 54

FIGURA 4. Hemoglobina (Hb) e peso nos Recém-Nascidos de Termo (RN T), sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) 55

FIGURA 5. Hemoglobina e peso nos Recém-Nascidos de Termo (RN T), com Crescimento Intrauterino Restrito 56

FIGURA 6. Hemoglobina e peso nos Recém-Nascidos de Termo (RN T), sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) 56

FIGURA 7. Hemoglobina e peso nos Recém-Nascidos de Termo (RN T), com Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) 57

FIGURA 8. Ferritina e peso nos Recém-Nascidos de Termo (RN T), sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) 57

FIGURA 9. Ferritina e peso nos Recém-Nascidos de Termo (RN T), com Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) 58

FIGURA 10. Variação da ferritina e do peso nos Recém-Nascidos de Termo (RN T), sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) 58

FIGURA 11. Distribuição da frequência de anemia entre os grupos..... 59

FIGURA 12. Distribuição da frequência de anemia entre os grupos..... 60

FIGURA 13. Risco de anemia entre os grupos 60

FIGURA 14. Fatores de proteção e risco para Hemoglobina (Hb) aos dois meses 61

FIGURA 15. Fatores de proteção e risco de anemia aos dois meses... 62

FIGURA 16. Fatores de proteção e risco de anemia aos dois meses... 63

FIGURA 17. Fatores de proteção e risco de anemia aos dois meses... 64

FIGURA 18. Ferritina e peso nos Recém-Nascidos de Termo (RN T), sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) 168

FIGURA 19. Ferritina e peso nos Recém-Nascidos de Termo (RN T), com Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) 168

FIGURA 20. Variações da ferritina e do peso nos Recém-Nascidos de Termo (RN T), com Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) 169

FIGURA 21. Variações da ferritina e do peso nos Recém-Nascidos Pré-Termo Tardio (PT T), sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) 169

FIGURA 22. Variações da ferritina e do peso nos Recém-Nascidos de Pré-Termo Tardio (PT T), com Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) 170

FIGURA 23I. Fatores de proteção e risco para Hemoglobina (Hb) aos dois meses 172

FIGURA 24I. Fatores de proteção e risco para Hemoglobina (Hb) aos dois meses 173

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Características Maternas 39

TABELA 2. Características do Recém-Nascido (RN) 41

TABELA 3. Evolução do Peso (P) dos Recém-Nascidos de Termo (RN T) e Pré-Termo Tardio (PT T), com e sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) 43

TABELA 4. Evolução do Comprimento (C) dos Recém-Nascidos de Termo (RN T) e Pré-Termo Tardio (PT T), com e sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) 43

TABELA 5. Evolução do Perímetro Cefálico (PC) dos Recém-Nascidos de Termo (RN T) e Pré-Termo Tardio (PT T), com e sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) 44

TABELA 6. Evolução do Índice de Massa Corporal (IMC) dos Recém-Nascidos de Termo (RN T) e Pré-Termo Tardio (PT T), com e sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) 44

TABELA 7. Evolução da Hemoglobina (Hb) dos Recém-Nascidos de Termo (RN T) e Pré-Termo Tardio (PT T), com e sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) 46

TABELA 8. Evolução do Hematócrito (Ht) dos Recém-Nascidos de Termo (RN T) e Pré-Termo Tardio (PT T), com e sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) 46

TABELA 9. Evolução dos Reticulócitos (Ret) dos Recém-Nascidos de Termo (RN T) e Pré-Termo Tardio (PT T), com e sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) 47

TABELA 10. Evolução do Volume Corpuscular Médio (VCM) dos Recém-Nascidos de Termo (RN T) e Pré-Termo Tardio (PT T), com e sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) 48

TABELA 11. Evolução da Hemoglobina Corpuscular Média (HCM) dos Recém-Nascidos de Termo (RN T) e Pré-Termo Tardio (PT T), com e sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) 49

TABELA 12. Distribuição do Tamanho dos Eritrócitos (RDW) dos Recém-Nascidos de Termo (RN T) e Pré-Termo Tardio (PT T), com e sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) 49

TABELA 13. Evolução da Capacidade de Ligação do Fe (CLFe) dos Recém-Nascidos de Termo (RN T) e Pré-Termo Tardio (PT T), com e sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) 51

TABELA 14. Evolução do Fe sérico dos Recém-Nascidos de Termo (RN T) e Pré-Termo Tardio (PT T), com e sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) 51

TABELA 15. Evolução da Ferritina dos Recém-Nascidos de Termo (RN T) e Pré-Termo Tardio (PT T), com e sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) 53

TABELA 16. Evolução da Saturação da Transferrina (SatTf) dos Recém-Nascidos de Termo (RN T) e Pré-Termo Tardio (PT T), com e sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) 53

TABELA 17C. Características maternas dos Recém-Nascidos Pré-Termo Tardio (RN PT T), sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo1A) 119

TABELA 18C. Características maternas dos Recém-Nascidos Pré-Termo Tardio (RN PT T), com Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 1B) 120

TABELA 19C. Características maternas dos Recém-Nascidos de Termo (RN T), sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 2A) 121

TABELA 20C. Características maternas dos Recém-Nascidos de Termo (RN T), com Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 2B) 122

TABELA 21D. Características dos Recém-Nascidos Pré-Termo Tardio (RN PT T), sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 1A) 124

TABELA 22D. Características dos Recém-Nascidos Pré-Termo Tardio (RN PT T), com Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 1B) 125

TABELA 23D. Características dos Recém-Nascidos de Termo (RN T), sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 2A) 126

TABELA 24D. Características dos Recém-Nascidos de Termo (RN T), com Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 2B) 127

TABELA 25E. Características antropométricas dos Recém-Nascidos Pré-Termo Tardio (RN PT T), sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 1A) ao nascimento .. 129

TABELA 26E. Características antropométricas dos Recém-Nascidos Pré-Termo Tardio (RN PT T), com Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 1B) ao nascimento .. 130

TABELA 27E. Características antropométricas dos Recém-Nascidos de Termo (RN T), sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 2A) ao nascimento 131

TABELA 28E. Características antropométricas dos Recém-Nascidos de Termo (RN T), com Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 2B) ao nascimento 132

TABELA 29E. Características antropométricas dos Recém-Nascidos Pré-Termo Tardio (RN PT T), sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 1A) um mês de vida 133

TABELA 30E. Características antropométricas dos Recém-Nascidos Pré-Termo Tardio (RN PT T), com Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 1B) um mês de vida 134

TABELA 31E. Características antropométricas dos Recém-Nascidos de Termo (RN T), sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 2A) com um mês de vida 135

TABELA 32E. Características antropométricas dos Recém-Nascidos de Termo (RN T), com Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 2B) com um mês de vida 136

TABELA 33E. Características antropométricas dos Recém-Nascidos Pré-Termo Tardio (RN PT T), sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 1A) com dois meses de vida 137

TABELA 34E. Características antropométricas dos Recém-Nascidos Pré-Termo Tardio (RN PT T), com Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 1B) com dois meses de vida 138

TABELA 35E. Características antropométricas dos Recém-Nascidos de Termo (RN T), sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 2A) com dois meses de vida 139

TABELA 36E. Características antropométricas dos Recém-Nascidos de Termo (RN T), com Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 2B) com dois meses de vida 140

TABELA 37F$_1$. Recém-Nascidos Pré-Termo Tardio (RN PT T), sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 1A) 142

TABELA 38F$_1$. Recém-Nascidos Pré-Termo Tardio (RN PT T), com Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 1B) 143

TABELA 39F$_1$. Recém-Nascidos de Termo (RN T), sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 2A) 144

TABELA 40F$_1$. Recém-Nascidos de Termo (RN T), com Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 2B) 145

TABELA 41F$_2$. Recém-Nascidos Pré-Termo Tardio (RN PT T), sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 1A) 146

TABELA 42F$_2$. Recém-Nascidos Pré-Termo Tardio (RN PT T), com Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 1B) 147

TABELA 43F$_2$. Recém-Nascidos de Termo (RN T), sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 2A) 148

TABELA 44F$_2$. Recém-Nascidos de Termo (RN T), com Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 2B) 149

TABELA 45F3. Recém-Nascidos Pré-Termo Tardio (RN PT T), sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 1A) 150

TABELA 46F3. Recém-Nascidos Pré-Termo Tardio (RN PT T), com Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 1B) 151

TABELA 47F3. Recém-Nascidos de Termo (RN T), sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 2A) 152

TABELA 48F3. Recém-Nascidos de Termo (RN T), com Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 2B) 153

TABELA 49G1. Recém-Nascidos Pré-Termo Tardio (RN PT T), sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 1A) 155

TABELA 50G1. Recém-Nascidos Pré-Termo Tardio (RN PT T), com Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 1B) 156

TABELA 51G1. Recém-Nascidos de Termo (RN T), sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 2A) 157

TABELA 52G1. Recém-Nascidos de Termo (RN T), com Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 2B) 158

TABELA 53G2. Recém-Nascidos Pré-Termo Tardio (RN PT T), sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 1A) 159

TABELA 54G2. Recém-Nascidos Pré-Termo Tardio (RN PT T), com Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 1B) 160

TABELA 55G2. Recém-Nascidos de Termo (RN T), sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 2A) 161

TABELA 56G2. Recém-Nascidos de Termo (RN T), com Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 2B) 162

TABELA 57G3. Recém-Nascidos Pré-Termo Tardio (RN PT T), sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 1A) 163

TABELA 58 G3. Recém-Nascidos Pré-Termo Tardio (RN PT T), com Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 1B) 164

TABELA 59 G3. Recém-Nascidos de Termo (RN T), sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 2A) 165

TABELA 60 G3. Recém-Nascidos de Termo (RN T), com Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 2B) 166

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ACRÔNIMOS

CAPPesq	Comissão de Análise de Projetos de Pesquisa
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
OMS	Organização Mundial da Saúde
USP	Universidade de São Paulo
UTIN	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

UNIDADES DE MEDIDA

µg/dl	Micrograma por decilitro
g	Grama
g/dl	Grama por decilitro
IMC	Índice de Massa Corporal
kg	Quilograma
m	Metro
mg	Miligrama
mg/kg/dia	Miligrama por quilo por dia
mg/l	Miligrama por litro
mmHg	Milímetros de mercúrio

µg/l	Micro grama por litro
µmol/l	Micromol

SÍMBOLOS GREGOS, QUÍMICOS E MATEMÁTICOS

%	Porcentagem
<	Menor
>	Maior
±	Mais ou menos
≤	Menor igual
≥	Maior igual
®	Marca Registrada
α	Alfa
β	Beta
Δ	Delta
ANOVA	Análise de Variância
CLFe	Capacidade de Ligação do Ferro
et al.	E colaboradores
Fe+2	Íon Ferroso
Fe+3	Íon Férrico
Fe	Ferro

fL	Fentolítros
H+	Íons Hidrogênio
IC	Intervalo de Confiança

ACRÔNIMOS CIENTÍFICOS

CHr	Conteúdo de Hemoglobina Reticulocitária
CIUR	Crescimento Intrauterino Restrito
CIV	Comunicações Interventriculares
DHEG	Doença Hipertensiva Específica da Gestação
DRA	Desconforto Respiratório Adaptativo
EPO	Eritropoetina
G, P, A	Gestação, Paridade, Aborto
Hb	Hemoglobina
HbA	Hemoglobina do Tipo Adulto
HbF	Hemoglobina Fetal
HCM	Hemoglobina Corpuscular Média
HIV	*Human Immunodeficiency Vírus* (Vírus da Imunodeficiência Adquirida)
HMI	Hospital e Maternidade Interlagos
Ht	Hematócrito
IF	Icterícia Fisiológica

IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
ITU	Trato Urinário
IVAS	Infecção de Vias Aéreas Superiores
n	Tamanho da Casuística
N, C, F	Normal, Cesariana, Fórceps
NTBI	Não transferrina
NTBI	Fe Ligado a Não Transferrina
NV	Nascidos Vivos
OR	*Odds Ratio*
PC	Perímetro Cefálico
PCA	Persistência do Canal Arterial
PCR	Proteína C Reativa
pH	Potencial Hidrogeniônico
PT T	Pré-Termo Tardio
PT	Pré-Termo
RDW	Distribuição do Tamanho dos Eritrócitos (do Inglês, *Red Cell Distribution Width)*
ReT	Receptor de transferrina
Ret	Reticulócito
rhEPO	Ertiropoetina Recombinante
RN	Recém-Nascido

SatTf	Saturação de Transferrina
SDR	Síndrome do Desconforto Respiratório
SFA	Sofrimento Fetal Agudo
SGB	*Streptococcus* do Grupo B
SNC	Sistema Nervoso Central
SPSS	*Statistical Package for the Social Sciences*
SPU	Síndrome do Pulmão Úmido
T	Termo
Tf	Transferrina
TfR	Receptores de Transferrina
TfR1	Receptores de Transferrina - 1
TMD1	Transportador de Metal Divalente-1
TPP	Trabalho de Parto Prematuro
USG	Ultrassonografia
USP	Universidade de São Paulo
VCM	Volume Corpuscular Médio
Zn	Zinco
ZnPP	Zinco Protoporfirina

RESUMO

RESUMO

YAMADA, RT. Evolução hematológica e do conteúdo de ferro em recém-nascidos de termo e pré-termo tardios, com e sem crescimento intrauterino restrito, durante os primeiros dois meses de vida [Tese] São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012.

O Ferro (Fe) atua em vários processos metabólicos, principalmente do neurodesenvolvimento, cujo conteúdo corporal é ainda de difícil determinação, podendo sofrer influência de fatores como a prematuridade e o Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR). Este estudo objetivou descrever a evolução hematológica e do conteúdo de Fe em Recém-Nascidos (RN) de Termo (T) e Pré-Termo Tardios (PT T), com e sem CIUR, em aleitamento materno exclusivo, durante os primeiros dois meses de vida, analisando a influência da prematuridade, presença de CIUR e evolução nutricional. Incluiu-se 95 RN: Grupo 1A, 25 RN PT T sem CIUR; Grupo 1B, 24 RN PT T com CIUR; Grupo 2A, 21 RN T sem CIUR e Grupo 2B, 25 RN T com CIUR. A presença de CIUR foi determinada pelo peso nascimento $<P_5$ para a curva de Alexander. Determinou-se ao nascimento, com um e dois meses de idade: medidas antropométricas (peso, comprimento e perímetro cefálico) e Índice de Massa Corporal (IMC), Hemoglobina (Hb), Hematócrito (Ht), Reticulócitos (Ret), Volume Corpuscular Médio (VCM), Hemoglobina Corpuscular Média (HCM), Variação da Distribuição das Células Vermelhas (RDW), Capacidade de Ligação do Fe (CLFe), Saturação de Transferrina (SatTf), Fe sérico e Ferritina. As análises estatísticas basearam-se: Teste não paramétrico de Kolmogorov-Smirnov para testar normalidade. ANOVA O*ne-Way* ou *Kruskall-Wallis* para a análise das variáveis contínuas; Teste Exato de *Fischer* ou Qui-quadrado para comparação de proporções; Coeficiente de *Pearson* para análise de correlações. *Odds Ratio* e respectivos 95% Intervalos de Confiança para avaliação do risco de anemia. Significância de 5%. As medidas antropométricas e IMC evoluíram com aumento ao longo do tempo ($p<0,001$). Os valores hematológicos reduziram-se ao longo do tempo ($p<0,001$). A Hb foi maior nos grupos com CIUR ao nascimento e no T sem CIUR com dois meses ($p<0,001$). A variação relativa da Hb entre dois meses e nascimento foi maior no PT T com CIUR e menor no T sem CIUR ($p<0,001$). As reservas de Fe modificaram-se em todos os grupos. A CLFe foi maior no T sem CIUR ao nascimento ($p<0,001$) e com um mês vida ($p=0,008$). O Fe foi maior no T sem CIUR ao nascimento ($p<0,001$) e menor no PT T com CIUR que os grupos RN T com um mês de vida ($p=0,007$). A ferritina não apresentou diferenças entre os grupos. A

SatTf foi maior no T sem CIUR ao nascimento (p<0,001) e a variação relativa da SatTf superior no PT T com CIUR (p=0,001). A Hb correlacionou-se com o peso em todos os grupos (p<0,001) e a Ferritina nos PT T sem CIUR (r=-0,3250; p=0,0068) e com CIUR (r=-0,3280; p=0,0063). A anemia foi mais frequente nos grupos com CIUR (90,5% PT T com CIUR e 90% T com CIUR), sendo maior entre os RN de T com CIUR em relação aos sem CIUR (OR=16,500; p=0,0013) e nos PT T com CIUR em relação aos T sem CIUR (OR=17,417; p=0,0005). Provavelmente, as diferentes evoluções das reservas de Fe e a maior redução da hemoglobina no PT T com CIUR deveram-se à influência da prematuridade e do CIUR sobre seu crescimento. O CIUR parece ser o fator mais importante no desenvolvimento de anemia em RN em aleitamento materno exclusivo, pois somente os grupos com CIUR apresentaram risco de anemia aos dois meses de idade.

DESCRITORES: 1. Recém-nascido; 2. Ferro; 3. Anemia; 4. Retardado do crescimento fetal; 5. Prematuro; 6. Neonatologia.

ABSTRACT

ABSTRACT

YAMADA RT. ***Hematological and iron content evolution in term and late Pre-Term newborns, with and without intrauterine growth restriction, during the first two months of life.*** [Thesis] São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade do Estado de São Paulo"; 2004.

Iron (Fe) acts in several metabolic processes, especially neurodevelopmental ones, which body content is still the difficult access and could be influenced by factors, such as, prematurity and Intrauterine Growth Restriction (IUGR). This study aimed at describing the hematological evolution and iron body content in Term (T) and Late Pre-Term (LPT) Newborns (NB), with and without IUGR, exclusive breastfeeding, during the first two months of life, and analyzing the prematurity influence, UGR presence and nutritional evolution. 95 NB were included: Group 1A, 25 LPTNB without IUGR, Group 1B, 24 LPTNB with IUGR, Group 2A, 21 TNB without IUGR and Group 2B, 25 TNB with IUGR. The presence of IUGR was determined by birth weight $<P_5$ of Alexander Curve. At birth, one and two months of age were determined: anthropometric measures (weight, length, cephalic circumference) and Body Mass Index (BMI), Hemoglobin (Hb), Hematocrit (Ht), Reticulocytes, mean corpuscular volume, mean corpuscular hemoglobin, red blood cells distribution width, serum Fe, ferritin, Iron Binding Capacity (IBC) and Transferrin Saturation (TfSat). Statistical analysis was based on: Kolmogorov-Smirnov Test was used to verify normality. ANOVA One-Way or Kruskal-Wallis Test for continuous variables analysis, Fisher's Exact Test or Chi-Square Test for Comparison of proportions, Pearson Coefficient for correlations analysis, Odds Ratio and 95% Confidence Intervals for evaluation of anemia risk, Multiple Regression Stepwise Backward and Binary Logistic Regression for risk factors of Hb and anemia analysis at two months. Significance was set at 5%. The anthropometric measures and BMI increased along the time ($p<0.001$) and the hematological values decreased ($p<0.001$). The Hb was higher in groups with IUGR at birth and in T without IUGR at 2 months ($p<0.001$). The relative variation between 2 months and birth was higher in LPT with IUGR and lower in T without IUGR ($p<0.001$). The iron stores were modified in all the groups along the time. The IBC was higher in T without IUGR at birth ($p<0,001$) and 1 month of life ($p=0.008$). The serum iron was higher in T without IUGR at birth ($p<0.001$) and lower in LPT with IUGR than in the T NB groups at 1 month at life ($p=0.007$). Ferritin levels did not differ among the groups. The TfSat levels were higher in T without IUGR at birth ($p<0.001$) and the relative variation of TfSat was higher in LPT with IUGR ($p=0.001$). The Hb correlated with weight in all the groups

(p<0.001) and the Ferritin in LPT without IUGR (r=-0.3250; p=0.0068) and with IUGR (r=-0.3280; p=0.0063). The anemia was more frequent in IUGR groups (90.5% in LPT with IUGR and 90% in T with IUGR). The anemia risk was hugher in T with IUGR than in without IUGR (OR=12.37, p=0.0022) and in LPT with IUGR in relation to T without IUGR (OR=13.06, p=0.0019). The different evolutions of the iron stores and the higher reduction of Hb in LPT with IUGR could be an effect of prematurity and IUGR influence on their growth. The IUGR must be the most important anemia development factor in exclusive breastfeeding NB, because only groups with IUGR showed risk for anemia at two months of age.

DESCRIPTORS: 1. Newborns; 2. Iron; 3. Anemia; 4. Fetal growth retardation; 5. Premature; 6. Neonatology.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

O ferro (Fe) é o oligoelemento mais abundante no organismo humano[1], desempenhando importante papel no transporte e armazenamento de oxigênio, reações de liberação de energia na cadeia de transporte de elétrons, conversão de ribose a desoxirribose e como cofator enzimático de algumas reações metabólicas essenciais[2], em especial de processos do neurodesenvolvimento, como a mielinização, dendriogênese, sinaptogênese e atividade de neurotransmissores[3,4]. A deficiência dessas reações, durante o desenvolvimento, leva a mudanças nos processos neuroanatômicos, neuroquímicos e do neurometabolismo com as consequentes alterações nas atividades sensório/motora, cognitivo/linguagem, sócio/emocional e psicológico/comportamental[5].

Cerca de 80% do estoque de Fe fetal são depositados no terceiro trimestre de gestação, sendo transportado ativamente por meio de uma série de transportadores localizados no sinciciotrofoblasto e citotrofoblasto[6,4]. Dois átomos férricos são ligados à Transferrina (Tf) materna que o transporta até os Receptores de Transferrina (TfR) situados nos ápices das membranas dos sinciciotrofoblastos. Esse complexo Tf/TfR é endocitado. O Transportador de Metal Divalente - 1 (TMD1), localizado no citoplasma do sinciciotrofloblasto, transporta o Fe na forma de íon ferroso, através da membrana até o citoplasma[6,4]. O mecanismo de exocitose do Fe para a circulação fetal ainda não está bem estabelecido; porém, deve ocorrer por meio do transportador ferroportina identificado na membrana basal do sinciciotrofoblasto. Uma vez na circulação fetal, ele é imediatamente utilizado para o metabolismo ou estocado na forma de ferritina fetal. Aproximadamente 75 a 80% do Fe fetal e do Recém-Nascido (RN) estão ligados às células da série vermelha, cerca de 10% ligados às proteínas teciduais, como o citocromo e a mioglobina, e 10 a 15% em estoques de Fe (ferritina e hemossiderina)[6,4].

1.1 METABOLISMO DO FERRO (FE) NO FETO

A aquisição de Fe pelo feto não é afetada pela deficiência leve a moderada materna, pois utiliza mecanismos compensatórios, como o aumento dos transportadores e proteínas reguladoras[6]. Entretanto, algumas condições restritivas circulatórias podem levar à deficiência de Fe, independentemente das reservas maternas, como na presença de diabetes e hipertensão arterial materna, acompanhadas de restrição do crescimento intrauterino. Nessas situações, o feto nasce em condições de hipoxemia crônica compensada pela eritropoese que, no entanto, é limitada até o máximo de 40% e que, muitas vezes, é insuficiente para compensar a sua deficiência[6]. Na ausência dessa compensação, outro mecanismo de circulação preferencial é ativado, priorizando os órgãos nobres (cérebro, coração e adrenal). De acordo com essa fisiopatologia, estudo feito em necropsia de fetos filhos de mães diabéticas mostrou redução de 90% do Fe hepático, 55% do cardíaco e 40% do cerebral[7], evidenciando que o coração e principalmente o cérebro foram poupados. O mesmo deve ocorrer em RN com Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) e filhos de mães com hipertensão arterial. Contudo, em torno de 25% das crianças com CIUR ou filhos de mães diabéticas poderão apresentar risco de deficiência de Fe no cérebro[6].

1.2 METABOLISMO DO FERRO (FE) NO RECÉM-NASCIDO (RN)

No período pós-natal, a maior parte do Fe ingerido está sob a forma de íon férrico (Fe^{+3}), que deve ser reduzido a íon ferroso (Fe^{+2}) por ação do ascorbato, situado no lúmen e da ferriredutase (Citocromo b), presente na membrana apical do epitélio do duodeno proximal, na presença de íons hidrogênio (H^{+}) para a absorção[8,9,10]. O íon ferroso é, então, transportado para o interior dos enterócitos pelo TMD1 localizado na membrana apical de seu epitélio[11]. Após a absorção, o Fe é carregado por uma proteína no

citoplasma das células da mucosa duodenal até a membrana basolateral, na qual é oxidado a íon férrico pela ação da hefaestina e da ceruloplasmina ferroxidase, sendo, assim, transportado para a circulação pela ferroportina[12,11]. Já na circulação sanguínea a Tf faz o seu transporte aos diversos órgãos, cujas células apresentam Receptores de Transferrina - 1 (TfR1) formando complexos TfR1-Tf que são endocitados[9,10]. Nesses endossomos, a liberação do íon férrico é facilitada pela sua acidificação e a redução para íon ferroso realizada pela ação da redutase endossomal, passando a ser transportado no citosol pelo TMD1 endossomal[11].

Esse mecanismo de absorção, além da reutilização do Fe proveniente da fagocitose e digestão dos eritrócitos pelos macrófagos, é regulado pelos hepatócitos por intermédio da secreção de um hormônio peptídico, a hepcidina[12,11]. A concentração de hepcidina relaciona-se diretamente à concentração do estoque de Fe hepático. A alta concentração de Fe hepático aumenta a secreção de hepcidina, que se liga à ferroportina da membrana basocelular do epitélio duodenal e dos macrófagos de todo organismo, promovendo sua endocitose e posterior degradação lipossomal da ferroportina. A redução desse transportador leva à menor absorção de Fe intestinal e menor reutilização por ação dos macrófagos. Consequentemente, a redução da concentração sérica de Fe[11].

Além desse mecanismo de absorção de Fe não-heme, a mucosa intestinal também participa do transporte de Fe heme, proveniente do catabolismo da Hemoglobina (Hb) e mioglobina no lúmen intestinal[12,11], que é transportado intacto pelo epitélio apical dos enterócitos e da membrana basocelular[11].

Dessa forma, a homeostase do Fe é regulada por um complexo mecanismo de absorção e excreção, sendo o primeiro o mecanismo primordial. A excreção pela descamação de pele, mucosa intestinal e secreções intestinais possui papel menos expressivo[12].

No entanto, se houver deficiência de Fe durante esse processo de desenvolvimento, poderá ocorrer uma complicação grave: a anemia microcítica. Como mecanismo protetor, a medula utiliza-se de todas as reservas de Fe para manter a eritropoese e prevenir a anemia. Dessa forma, a deficiência de Fe pode ser acompanhada ou não de anemia, dependendo do seu estágio de evolução. A produção de Hb ainda é mantida nas situações de deficiência leve, havendo sua redução somente com a diminuição progressiva dos estoques de Fe. Por outro lado, enquanto os níveis de Hb não atingirem valores suficientemente baixos, não ocorrerá estimulação medular para a eritropoese.

Estudos epidemiológicos têm mostrado que a anemia ocorre em cerca de 30 a 50% das gestantes em países em desenvolvimento, contrastando com o um por cento das de países desenvolvidos. Consequentemente, Consequentemente, RN e fetos de gestantes de países em desenvolvimento têm maiores riscos de complicações por deficiência de Fe[5]. O estado nutricional materno exerce influência significativa no conteúdo de Fe fetal, mas pouca influência sobre o conteúdo de Fe no leite materno[13], cuja concentração no leite maduro é estimada em 0,35 miligramas por litro (mg/l)[14]. com elevada biodisponibilidade, favorecendo a absorção de 50 a 70% do Fe disponível, que é otimizada pela presença da lactose[15]. Entretanto, a fadiga no pós-parto, decorrente da anemia, é uma das principais causas de desmame precoce do aleitamento materno e introdução de dietas, muitas vezes, carentes em Fe[16].

O Fe é fundamental na formação da Hb, responsável pelo transporte de oxigênio aos tecidos. Em situações como hipoxemia intrautero ou durante o período de adaptação pós-natal, as mudanças fisiológicas são necessárias para tentar manter oferta de oxigênio tecidual e garantir o desempenho adequado das funções dos diversos órgãos e sistemas após o nascimento. Além do exposto, pode ocorrer maior risco de ocorrência de deficiência de Fe e/ou anemia nessa fase, com repercussões importantes sobre os sistemas fisiológicos, especialmente o Sistema Nervoso Central (SNC).

1.3 METABOLISMO DO FERRO (FE) NO CÉREBRO

O SNC possui mecanismo transportador endotelial, mediado pelo TfR e modulado pela concentração de Fe no SNC[11], por meio do qual aumentará o transporte de Fe do endotélio para o fluido cerebral, quando houver diminuição de sua concentração no SNC. A Tf cerebral, responsável pelo transporte de Fe ao longo do SNC, é produzida pelos oligodentrócitos e pode atravessar a barreira hematoencefálica, quando ligada ao Fe, mas a Tf livre é eliminada do fluido cerebral.

O mecanismo de distribuição do Fe no cérebro, os locais de seu depósito e a forma de excreção são desconhecidos. Sabe-se que se acumula na substância *nigra* ao longo do tempo, podendo contribuir para o desenvolvimento de *Parkinson* e Doença de *Alzheimer*[17,18].

Estudos experimentais em ratos mostram que o SNC tem grande capacidade de reter o Fe, uma vez que as suas concentrações reduzem-se minimamente, mesmo na presença da deficiência sérica de Fe[19].

A deficiência de Fe no SNC, durante a sua formação, pode causar alterações bioquímicas, como as metabólicas oxidativas, em especial as no hipocampo e córtex; estruturais, como a redução da massa cerebral e as da árvore dentrítica e comportamental, como as decorrentes de alterações do hipocampo e corpo estriado[20].

Uma vez que a capacidade de regular a disponibilidade de Fe cerebral não está bem desenvolvida nos RN, especialmente nos Pré-Termos (PT), estão susceptíveis aos efeitos tanto da falta como do excesso de Fe no SNC[8].

A evolução do conteúdo de Fe corporal nos períodos pré e pós-natal relaciona-se diretamente à evolução hematológica do RN.

1.4 EVOLUÇÃO HEMATOLÓGICA DO RECÉM-NASCIDO (RN)

Durante o período fetal, a eritropoese fetal ocorre no saco vitelínico, fígado e medula óssea. O estágio de saco vitelínico corresponde ao primeiro trimestre e a eritropoese é predominantemente megaloblástica. Após esse período, o fígado passa a ser dominante até o início do terceiro trimestre gestacional, quando a medula óssea assume essa função, sendo ao nascimento predominantemente mielóide. O fígado, porém, ainda cumpre esse papel até os primeiros dias após o nascimento[21,22].

A Hb também aumenta ao longo de toda a gestação, sendo que as mudanças nas propriedades das hemácias e da Hb parecem ter papel mais importante a partir de 31 semanas de gestação como a redução do tamanho das hemácias e do seu conteúdo de Hb, sem alteração significante da concentração da Hemoglobina Corpuscular Média (HCM)[23,21]. A Hb fetal tem a curva de dissociação Hb-oxigênio desviada para a esquerda, isto é, alta afinidade da Hemoglobina Fetal (HbF) pelo oxigênio, favorecendo o seu transporte da placenta para o feto. Por outro lado, a sua dissociação tecidual fica prejudicada, necessitando da intervenção de outros mecanismos adaptativos, como o aumento da concentração de Hb.

Outro importante fator é a Eritropoetina (EPO), um hormônio produzido nos rins e responsável pela regulação da produção da série vermelha do sangue, presentes já desde a vida fetal. Receptores da EPO foram detectados no cérebro, retina, coração, músculo esquelético, rins e células endoteliais, sugerindo outras funções além das propriedades eritropoiéticas[24]. No período neonatal seus níveis caem rapidamente nas primeiras semanas de vida.

O estado de policitemia, a queda da HbF e o aumento da Hemoglobina do Tipo Adulto (HbA), maior concentração de oxigênio após o nascimento (passando a curva de dissociação da Hb-oxigênio para a direita) e maior saturação de oxigênio da Hb de 50 para 95%[23] promovem melhor

oxigenação tecidual, interrupção da produção do fator estimulador da EPO e, consequentemente, menor produção de EPO[21].

A presença de um inibidor da eritropoese, detectada nos primeiros dias de vida em RN, sugere, também, a ação de mecanismo inibitório envolvido na redução da EPO, dificultando a resposta medular de aumento da eritropoese[21,25].

Com a menor produção de eritrócitos, os RN de Termo (T) ou prematuros, evoluem com anemia, mesmo sem a deficiência de Fe, ao longo dos primeiros meses de vida, que é considerada um processo fisiológico dos lactentes, decorrente da adaptação perinatal.

Os níveis de Hb reduzem-se cerca de 30 a 50%, atingindo o nadir da anemia com seis a doze semanas de vida em RN T, chegando a níveis de 9,5 a 11 g/dl. Nessa fase, quando a hipóxia é detectada pelos rins e sensores ao oxigênio no fígado, a produção de EPO é estimulada e, consequentemente, da eritropoese[26]. A seguir, a Hb eleva-se lentamente ao longo do primeiro ano de vida[26]. Essa alteração não guarda relação com qualquer anormalidade na infância e é denominada anemia fisiológica do RN[27], que decorre da expansão do volume plasmático, com a hemodiluição dos glóbulos vermelhos, da meia vida mais curta desses glóbulos vermelhos, bem como da imaturidade da medula óssea e da resposta da EPO[27].

Em contrapartida, a anemia fisiológica do prematuro é um pouco mais acentuada e precoce que a do RN T, podendo chegar a 6 a 8g/dl e ocorrer 1 a 4 semanas antes[28], podendo, consequentemente, tornar-se “não fisiológica” em determinadas situações. Algumas condições definem essa diferença, tais como: coletas frequentes de amostras de sangue para exames laboratoriais, imaturidade da resposta eritropoética, sensibilidade baixa dos sensores à hipoxemia existentes no fígado, deficiência de folato, vitaminas B12 e E (antioxidante vital na integridade dos eritrócitos) e a rápida expansão da massa da série vermelha do sangue, decorrente do rápido crescimento[23].

Outro importante fator para menor nadir da Hb no PT é a baixa concentração de EPO plasmática nesse grupo de RN, que pode ocorrer por: produção da EPO maior no fígado que nos rins, que é menos sensível a hipóxia tecidual e anemia; aumento do *clearance* plasmático; maior volume de distribuição; maior fração de eliminação e menor vida média plasmática[29].

Por conseguinte, em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), em que permanecem os RN de maior risco de morbidade e mortalidade, a transfusão de concentrado de hemácias para a correção da anemia, muitas vezes, é necessária. A sua indicação varia de acordo com as normas de transfusão de cada UTIN e sofre influência de fatores, como a prematuridade, peso de nascimento, necessidade de suporte de oxigenioterapia, coletas frequentes de exames, cateteres venosos, nutrição parenteral e dos riscos de hemorragia intracraniana, sepse e suporte ventilatório[30]. Essas situações refletiriam a gravidade e a necessidade de suporte de cuidados intensivos desses pacientes com maiores perdas de volume de sangue para avaliações laboratoriais e aumento do consumo das reservas de Hb. Por outro lado, a transfusão de hemocomponentes traz riscos para os RN, devendo ser tomado especial cuidado em relação aos testes de compatibilidade sanguínea, susceptibilidade a infecções transfusionais associadas ao citomegalovírus e doenças transfusor-transfundido, pela imaturidade do sistema imune, além da instabilidade hemodinâmica, hipotermia (bolsa de sangue gelada), hipercalemia e hemólise pela presença de anticorpos, dependendo do tipo de sangue, velocidade e volume de infusão do sangue transfundido[31]. O aumento de malondialdeído, marcador de lesão cerebral, bem como do Fe Ligado a Não Transferrina (NTBI), que se correlaciona com estrese oxidativo e lesão cerebral, tem sido descrito em PT após transfusão de hemocomponentes[8]. Por outro lado, a suplementação de Fe alimentar associado ao uso de EPO não mostra esse aumento de estresse oxidativo, pois a elevação da sua utilização reduz a quantidade de Fe livre e a geração de radicais livres[8]. Normas precisas de indicações de transfusão, o uso de EPO e controle de

coletas de exames reduzem as necessidades de transfusão de hemocomponentes nesses grupos de pacientes[32].

Há evidências de que o clampeamento do cordão umbilical tardio (após 30 segundos do nascimento) permite maior transporte de sangue placentário para o RN, reduzindo hemorragia intracraniana, necessidade de suporte de drogas vasoativas[33], e aumentando em 20 a 60% a sua quantidade de eritrócitos, desta forma, reduzindo a gravidade da anemia e necessidade de transfusão[8].

A presença de intercorrências pós-natais, particularmente em RN com graus variáveis de risco como em RN PT ou com CIUR, pode aumentar a chance de ocorrência de deficiência de Fe.

1.5 DEFICIÊNCIA PÓS-NATAL DE FERRO (FE)

A deficiência de Fe, normalmente, causa redução da produção dos eritrócitos. Os fatores de risco nos primeiros meses de vida são: prematuridade, dieta pobre em Fe, perda crônica de Fe, desmame precoce do aleitamento materno e dieta à base de leite de vaca não enriquecido com Fe[34]. Outros fatores relacionados são: processos inflamatórios ou infecciosos, diarreia, insuficiência renal, viroses, sangramentos agudos e crônicos, má absorção gastrointestinal, hemólises e distúrbios da medula óssea[34].

A deficiência de Fe pode ser classificada de acordo com os seguintes mecanismos[35]:

1. Ingestão inadequada (dietas hipocalóricas ou vegetarianas, baixo peso de nascimento, desmame precoce ou persistência do aleitamento materno exclusivo além dos seis meses, sem complemento alimentar adequado e presença de CIUR).
2. Má absorção (basicamente infecção por *Helicobacter pylori*, com ou sem úlcera péptica).

3. Perdas sanguíneas (doenças gastrointestinais com presença de sangue oculto e mulheres com polimenorreia).

Recente estudo em lactentes sob aleitamento materno exclusivo mostrou que os RN limítrofes para baixo peso ao nascimento, isto é, peso de nascimento entre 2000 e 2500 gramas (g), T ou PT, tinham, também, elevado risco de desenvolvimento de deficiência de Fe[36]. Esse dado possui grande valor, pois a necessidade do complemento de Fe para essas crianças é alvo de questionamentos. O suplemento de Fe reduziu esse risco sensivelmente e sem efeitos colaterais[36].

Estudo com lactentes de termo ao nascimento e sadios demonstrou que o uso de suplemento de Fe no primeiro ano de vida acompanhou-se de desempenho físico, afetivo e social, melhor que o observado naqueles que não o receberam[37]. Isso evidencia a necessidade de suprimento adequado de Fe para síntese de sangue, músculos e outros tecidos, em especial o SNC, para o rápido crescimento celular durante o primeiro ano de vida[38]. Sua deficiência durante esse período, e até durante a vida fetal, pode provocar sequelas permanentes[39], com risco de comprometimento cerebral da criança, mesmo sem anemia[5].

Há forte evidência da existência de relação entre deficiência grave de Fe, mesmo que tratada adequadamente, e menor desempenho motor, intelectual, memória visual e cognitivo até uma década depois do seu déficit. Quanto maior a deficiência de Fe, ou o tempo para se normalizarem os seus níveis, maior será a sequela[40]. Uma relação de causa e efeito é difícil de ser estabelecida, por se tratar de um estudo em longo prazo com interferência de vários vieses, como deficiência nutricional de outros nutrientes, limitações intelectuais e emocionais dos pais ou ambiente desfavorável. Porém, estudos obtiveram os mesmos resultados[41,42,43]. Uma revisão de estudos clínicos com idade das crianças, variando do nascimento a 15 anos de vida, reforça esse efeito da deficiência de Fe sobre o desenvolvimento motor e cognitivo da criança[44].

A deficiência de Fe pode afetar, também, o potencial evocado visual, interferindo na integração visual-motora, reduzindo a velocidade de percepção, enfraquecendo a memória espacial e prolongando a taquitoscospia (velocidade de percepção)[45].

Estudos experimentais em ratos mostraram que uma deficiência grave de Fe nas primeiras semanas de vida, mesmo que por curto período de tempo, provoca redução de 30 a 40% na concentração de Fe cerebral no adulto, independente do tratamento da anemia e reposição dos estoques de Fe hepático[46]. Quando essa deficiência era moderada, o comprometimento foi identificado somente na região talâmica[47,20]. Outros modelos de estudos experimentais mostraram que, se a deficiência de Fe for bem precoce e tratada rapidamente, a concentração de Fe cerebral no adulto não será comprometida[5,48]. Esses diferentes resultados, de acordo com o período em que a deficiência de Fe ocorreu, levaram a pressupor que a habilidade de correção da concentração de Fe cerebral dependeria, em parte, da sua gravidade e da idade em que a deficiência ocorreu. Com a idade, a barreira hematoencefálica pareceu tornar-se menos ativa para a troca de Fe[49].

1.6 INDICADORES HEMATOLÓGICOS E DO CONTEÚDO DE FE CORPORAL

A avaliação hematológica e do conteúdo de Fe pode ser feita por meio de determinações de alguns indicadores, como: ferritina, Receptor de Transferrina (ReT), capacidade de ligação do Fe, Saturação de Transferrina (SatTf), Zinco Protoporfirina (ZnPP), Fe sérico, Hb, Hematócrito (Ht), Distribuição do Tamanho dos Eritrócitos (RDW), Volume Corpuscular Médio (VCM), HCM, Conteúdo de Hemoglobina Reticulocitária (CHr)[14] e biopsia de medula óssea.

A ferritina é o marcador mais específico dos estoques de Fe, mas é pouco sensível, modificando-se somente quando os estoques estão esgotados[50]. Além disso, seus níveis séricos sofrem influência da presença de processos inflamatórios, infecciosos, neoplásicos, leucêmicos, renais

crônicos, de doenças hepáticas, ingestão de álcool e presença de hipertireoidismo[9,2,51]. Cada um micrograma por litro (µg/l) de ferritina representa cerca de 8 a 10 miligramas (mg) de Fe armazenado[2].

A existência de relação entre a ferritina sérica e o conteúdo total de Fe corporal está bem definida. No RN essa relação entre a ferritina e a concentração de Fe hepático tem sido referida como de, aproximadamente, 1:2,7, isto é cada 1µg/l de ferritina equivaleria a 2,7mg de Fe hepático estocado[52]. Entretanto, as concentrações de ferritina ao nascimento nas diferentes idades gestacionais não estão bem estabelecidas. Dessa forma, Siddappa et al.[53] realizaram uma revisão dos estudos com determinações de Fe em diferentes idades gestacionais e construíram uma curva estimada de concentrações de ferritina de 23 a 41 semanas gestacionais[53]. Os valores encontrados foram de 40, 134 e 200µg/l para, respectivamente, os percentis 25, 50 e 75 em RN acima de 37 semanas de idade gestacional e 80, 115 e 170µg/l, respectivamente, para os menores que 36 semanas e 6 dias.

O ReT é uma glicoproteína transmembrana presente nos eritroblastos, medula óssea e outras células teciduais, que facilita o transporte de Fe para dentro das células. O ReT circulante aumenta com a deficiência de Fe, como mecanismo compensatório, elevando sua captação e suprindo a demanda celular. Porém, isso acontece somente quando os estoques de Fe estão completamente exauridos[14]. Há poucos estudos com esse marcador em RN, não havendo consenso em relação aos seus valores de referência[53]. O ReT, ao contrário da ferritina e Tf, não sofre influência de processos inflamatórios[50].

A capacidade de ligação do Fe (45 a 70 micromoles por litro [µmol/l], que equivale a 250 a 390 microgramas por decilitro [µg/dl]), refere-se à capacidade de ligação do Fe à Tf, que aumenta na deficiência de Fe e diminui nos processos inflamatórios. O Fe e a capacidade de ligação do Fe são de baixa especificidade e sensibilidade[2].

A SatT é obtida por meio da razão Fe / capacidade de ligação do Fe total[35] e indica o quanto do Fe está ligado à Tf. As saturações inferiores a 10% indicam a deficiência de Fe[35], enquanto que as superiores a 20 a 25% excluem a sua deficiência[2]. No entanto, a SatTf é pouco específica.

A ZnPP eritrocitária constitui um método bem sensível; porém, a especificidade é limitada por processos inflamatórios, intoxicação por chumbo, anemia por doenças crônicas e hemoglobinopatias[54]. Atua paralelamente à Fe Protoporfirina na produção da Hb. Na deficiência de Fe para a produção de Hb, ocorre aumento da ZnPP, o que a torna um indicador mais sensível na detecção precoce da deficiência de Fe que outros métodos. Porém, se o (zinco) Zn também estiver deficiente, esse aumento não será detectado.

Outra crítica em relação à ZnPP refere-se a sua concentração aumentada, em lactentes pequenos, que poderia ser consequente à deficiência de Fe ou, talvez, pelo aumento da eritropoese em decorrência do rápido crescimento pós-natal[55].

Quanto ao Fe sérico, suas concentrações estão diminuídas (inferiores a 13µmol/l) quando as suas reservas estão exauridas. Suas concentrações variam com a presença de infecção, reduzindo-se poucas horas após o seu início[2,51], e aumentam durante o período diurna e com a ingestão de alimentos e medicações, como contraceptivos e sulfato ferroso[51]. Dessa forma, possui baixa sensibilidade para a detecção precoce da deficiência de Fe.

A RDW é uma medida da variação do tamanho dos glóbulos vermelhos e, ao ser avaliada com o VCM, auxilia no diagnóstico do tipo de anemia, além de possuir sensibilidade de 81% e especificidade de 53,4%[56]. Há significante aumento de RDW entre crianças com deficiência de Fe e anemia em relação às sem deficiência de Fe e anemia[57].

O VCM fornece o tamanho médio das hemácias[2], cujos níveis de referência são valores acima de 80 fentolitros (fL). Na deficiência de Fe, o VCM reduz-se antes do aumento do RDW[9]. Os resultados conjuntos do VCM e RDW, muitas vezes, definem o tipo de anemia, como na anemia microcítica e hipocrômica por deficiência de Fe.

O HCM corresponde ao total de Hb por eritrócito, isto é, a massa média da Hb por glóbulo vermelho. O HCM ajuda no diagnóstico de anemia. Quando seu valor está baixo pode significar anemia ferropriva.

Os reticulócitos (Ret) constituem as formas eritrocitárias mais jovens no sangue circulante e apresentam meia vida curta (um a dois dias). O seu aumento sugere elevação da atividade eritropoética, presente na recuperação da anemia. Assim, o CHr indica a quantidade de Fe presente nas novas células da série vermelha, produzidas pela medula óssea, considerado forte indicador da deficiência de Fe quando as concentrações de CHr são baixas[58,59]; porém, sua sensibilidade e especificidade são comparáveis às da ferritina, SatTf e VCM[60]. O que o difere desses outros testes é sua maior sensibilidade e especificidade para deficiência de Fe na população e no respectivo diagnóstico na presença de processos inflamatórios e anemia por doenças crônicas[58].

O melhor marcador, isto é, o padrão ouro para avaliação do estoque de Fe é a hemossiderina na medula pelo método de coloração de Perls[50]. No entanto, trata-se de método muito invasivo com risco de complicações graves.

1.7 RECÉM-NASCIDO (RN) DE RISCO PARA A DEFICIÊNCIA DE FERRO (FE)

Alguns grupos de RN, por suas características ao nascimento, podem adquirir maior risco de apresentar deficiência de Fe, e até anemia, no período pós-natal precoce, dentre os quais estão os RN Pré-Termo Tardios (PT T) e aqueles com CIUR.

1.7.1 Recém-Nascido Pré-Termo Tardio (PT T)

O RN PT T é definido pela idade gestacional ao nascimento entre 34 semanas e 36 semanas e 6 dias[61, 62], sendo que sua incidência tem contribuído para o aumento da prevalência da prematuridade ao longo dos últimos anos. É descrito nos Estados Unidos aumento de nascimentos prematuros de 31%, sendo os PT T considerados um de seus principais responsáveis[62], correspondendo a mais de 70% de todos os PT nascidos[63,64]. Dados semelhantes são descritos na região sul/sudeste do Brasil, onde se observou aumento de nascimentos de prematuros, entre 1978 e 2004, de 3,4% para 15%[65].

Em relação aos PT T, um estudo feito no Hospital e Maternidade Vila Nova Cachoeirinha - Serviço Médico de Saúde - São Paulo em 2007 encontrou-se 163 nascimentos de PT T num total de 1793 Nascidos Vivos (NV), correspondendo à taxa de 9% de PT T[66]. Resultados semelhantes foram obtidos em outro estudo, incluindo 35 maternidades de 20 capitais brasileiras em setembro de 2003, 1054 PT T de 11922 NV (8,8%)[67].

Esses RN PT T, apesar de aparentemente sadios, são prematuros com todos os seus riscos inerentes, como maior dificuldade de transição pós-natal e maior risco que os de RN T em relação à morbidade neonatal, reinternações (cerca de duas vezes maior) e mortalidade pós-natal[68,69,70].

A morbidade/mortalidade desses PT T tem aumentado devido às várias complicações pós-natais às quais estão sujeitos, tais como:

instabilidade térmica, hipoglicemia, dificuldade de reabsorção do líquido pulmonar e/ou deficiência de surfactante levando à Síndrome do Desconforto Respiratório (SDR), incoordenação da sucção/deglutição com demora na intuição do aleitamento materno e baixo ganho ponderal, desidratação por baixa oferta, apneia da prematuridade, hiperbilirrubinemia prolongada, imaturidade do *clearance* renal e hepático, sepse, morte súbita (cerca de duas vezes maior que os RN T), internação prolongada e necessidade de terapia intensiva[71,72,73,62,74]. Investigações em relação à morbidade/mortalidade desse grupo de RN mostram que mais de 50% necessitam de cuidados de terapia intensiva[75] e sua morbidade/mortalidade é cerca de três a sete vezes maior que os de T, assim como reinternações após alta hospitalar[64].

As taxas de mortalidade infantil em PT T têm sido maiores nos PT T que as de RN T, como mostram as taxas encontradas de 7,7/1000 NV em PT T e 2,5/1000 NV em RN T em 2002 nos Estados Unidos[72,70]. Quanto à mortalidade neonatal, os índices também foram maiores nos PT T em relação aos T, 4,1/1000 NV em PT T e de 0,9/1000 NV em RN T[76].

As repercussões em longo prazo, consequentes à prematuridade tardia, ainda estão sendo pesquisadas. Estudos sugerem aumento da morbidade relativa ao neurodesenvolvimento, quando comparada à de RN T ao nascimento, com atraso de desenvolvimento neurológico na primeira infância, paralisia cerebral e baixo rendimento escolar[77,78]. Apesar de um estudo comportamental, publicado em 2010, não ter mostrado diferenças com significância estatística, entre crianças que foram PT T e T em relação às avaliações cognitivas, sociais e distúrbios comportamentais/emocionais[79], um estudo de revisão sistemática evidenciou distúrbios do neurodesenvolvimento, baixo desempenho nos testes de avaliação neurológica e atraso no desenvolvimento em PT T em relação aos de T[63]. Os distúrbios observados referiam-se ao déficit do desenvolvimento cognitivo, distúrbios comportamentais escolares e de socialização, baixo rendimento escolar, déficit de atenção, hiperatividade, ansiedade, alterações

de humor, distúrbios psiquiátricos na adolescência e idade adulta[64,63], fato que pode ser explicado, em parte, pelo grande desenvolvimento cerebral que ocorreram nas últimas seis semanas gestacionais, sendo que o volume cortical cerebral aumentou quatro vezes no último trimestre[63]. A interrupção prematura gestacional pode provocar alterações no processo de desenvolvimento, além da influência da maior morbidade presente nesse grupo de RN, como os distúrbios respiratórios, metabólicos e nutricionais, entre outros.

Em geral, recomenda-se para os RN PT suplementação de Fe em torno de 2 a 4 miligramas por quilo por dia (mg/kg/dia) para reposição de suas necessidades diárias, a partir de duas a quatro semanas de vida, considerando-se o alto risco da deficiência de Fe, decorrente do rápido crescimento e baixo estoque de Fe ao nascimento por não receber a maior passagem placentária de Fe do último trimestre gestacional[80]. A administração do suplemento de Fe para a proteção da sua deficiência pode, por outro lado, promover o crescimento de organismos patogênicos Fe dependentes e causar a elevação do risco de infecção, diarreia e complicações, em especial a pacientes portadores da malária[36]. Na ocorrência de sua sobrecarga, como nos casos de hemocromatose, transfusões múltiplas e reperfusão após lesão pela asfixia perinatal ou tocotrauma[5], o Fe livre tem ação tóxica nos tecidos, podendo levar à neurotoxicidade e consequentes distúrbios neurodegenerativos *Parkinson-like*[81,79]. Já os RN PT têm risco aumentado não só de deficiência de Fe, como também de sua toxicidade, em função da baixa capacidade de ligação do Fe e pela imaturidade dos sistemas antioxidantes do PT (mediadas pela vitamina E, vitamina C e oligoelementos, como o Zn e cobre), ou seja, a molécula de Fe não ligada à proteína pode reagir com o oxigênio, formando compostos de oxigênio reativos. Tanto esses compostos como o Fe livre podem ser lesivos aos tecidos[4,82]. Outra terapêutica utilizada para se evitar a forma mais grave da anemia e transfusões sanguíneas repetidas é o uso da Ertiropoetina Recombinante (rhEPO).

A EPO é um hormônio glicoproteico, produzido pelos rins e, em menor quantidade, pelo fígado que tem como função a regulação da eritropoese. A produção da EPO é estimulada pela hipoxemia, como na redução das concentrações de Hb, que carreiam o oxigênio aos tecidos. No entanto, a resposta a esse estímulo é pequena no RN, em parte, pela imaturidade e persistência da programação de resposta ao regime de hipoxemia fetal[83]. O desenvolvimento da rhEPO surgiu para suprir esta falta de resposta do RN e reduzir o número de transfusões, especialmente nos PT; porém, em metanálise, que pesquisou os estudos realizados com o uso precoce de rhEPO, não foram evidenciados muitos benefícios em comparação ao aumento do risco de retinopatia da prematuridade por lesão oxidativa[84]. Outro estudo com base em estudos clínicos e metanálise, mostrou que a rhEPO estimula a eritropoese e reduz o volume de transfusão[85]; porém, não demonstrou reduzir a necessidade de transfusão[86].

1.7.2 Recém-nascidos com Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR):

O CIUR refere-se à ocorrência de desaceleração no crescimento fetal, que varia de acordo com cada população (assistência pré-natal, condições socioeconômicas, características raciais, genéticas, culturais e altitude), em que o feto não atinge o seu inerente potencial de crescimento[87].

A prevalência do CIUR é elevada nas gestações de alto risco, ocasionando interrupção da gestação prematuramente, aumentando, também, a incidência de PT T (cerca de 70% dos partos prematuros)[88]. A incidência de CIUR em gestantes no mundo é de, aproximadamente, 30%[4].

O estudo dos RN com CIUR e, em especial, dos PT T com CIUR tem importância pelos seus efeitos diretos sobre a morbidade e mortalidade perinatal, que envolvem a asfixia perinatal, hemorragia pulmonar, aspiração meconial, síndrome de hiperviscosidade sanguínea, hipoglicemia, distúrbios metabólicos e distúrbios do desenvolvimento neurológico[87], além de implicações na evolução futura dessas crianças, como a baixa estatura,

hipertensão arterial, doenças cardiovasculares e doenças metabólicas, em especial, *diabetes mellitus* não insulino dependente[89,90].

Acredita-se que essa restrição do crescimento intrauterino e a programação do surgimento de doenças futuras na idade adulta são decorrentes da ação de glicocorticoides, seja pelo estresse materno alterando o seu metabolismo fetal e placentário, ou associado ao próprio efeito deletério do regime de hipoxemia[91].

Evidências de uma relação entre o meio intrauterino desfavorável e elevação do risco de desenvolvimento de síndrome metabólica na idade adulta têm sido descritas. Essa síndrome refere-se a um complexo de características que abrange um conjunto de fatores de risco para o surgimento de doença cardiovascular e *diabetes mellitus* tipo II, cujas manifestações clínicas são decorrentes da obesidade abdominal, lipogênese ectópica, inflamação crônica leve e resistência à insulina[91].

Estudos mostram a associação entre o baixo peso ao nascimento seguido de *catch-up* pós-natal, com ganho excessivo de peso e o surgimento da síndrome metabólica, cuja associação pode relacionar-se ao desenvolvimento precoce da resistência à insulina, alterando a composição corporal e o posterior surgimento das doenças futuras[91].

Esse regime de restrição intrauterino pode envolver a privação de nutrientes para o feto, entre os quais o Fe. A deficiência de Fe nos períodos fetal e neonatal pode ser causada pelo aumento de sua demanda em situações de hipoxemia crônica, que utiliza a eritropoese como meio compensatório[4]. A restrição do crescimento intrauterino, assim como o *diabetes mellitus* e a trissomia do cromossomo 21, pode evoluir com hipoxemia crônica e consequente deficiência de Fe[5,92].

O mecanismo é bem ilustrado em estudo sobre autopsia de crianças com CIUR, filhos gerados por mães com hipertensão arterial. Observou-se redução de 33% na concentração de Fe cerebral, devido à tentativa de

compensar o estado de hipoxemia, causada pelo baixo fluxo placentário. Assim, o organismo prioriza a utilização do Fe para a produção de Hb[93].

Outra evidência da baixa reserva de Fe é o achado dos níveis de ferritina sérica em cordão umbilical, menor que o percentil cinco em 50% dos RN com CIUR[92]. O aumento de consumo de oxigênio desses fetos chega a 30%, muito superior à capacidade de transporte placentário. Esse estado hipoxêmico fetal estimula a produção de EPO, levando à policitemia. Considerando-se que a cada grama extra de Hb sintetizada são necessários 3,46mg de Fe elementar, quando a placenta é incapacitada de compensar essa demanda, ocorre uma deficiência de Fe relativa, colocando em risco o desenvolvimento cerebral do feto[5].

1.8 JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE

Com base nas considerações realizadas, sugere-se que os RN T possuem reservas suficientes de Fe hepático para o crescimento e desenvolvimento, não necessitando de sua suplementação, pelo menos até os seis meses de vida, quando mantidos em aleitamento materno exclusivo. Já os RN PT e os com CIUR podem nascer com deficiência do Fe total corporal, requerendo suplementação específica, necessária para a manutenção de um padrão de crescimento adequado nos primeiros meses de vida.

A prematuridade e a presença de CIUR estão entre as principais causas de morbidade e mortalidade perinatal. Os RN, nessas condições, são privados da maior oferta de nutrientes fornecidas no terceiro trimestre gestacional, seja pela própria prematuridade ou pela redução do fluxo placentário, induzindo à restrição nutricional e do crescimento intrauterino[94,95].

Os RN com CIUR, por apresentarem essa limitação de suprimento de nutrientes durante o crescimento fetal, apresentam menor massa tecidual e menores reservas adquiridas durante o período fetal. Em consequência a essas limitações, menor desenvolvimento celular.

Já os RN PT, além da baixa reserva de nutrientes, possuem imaturidade dos órgãos para a adaptação pós-natal, inclusive a do SNC relativa à coordenação de sucção-deglutição e do trato gastrintestinal para a absorção de nutrientes.

Especificamente os RN PT T, por serem próximos ao termo, são tratados como “quase normais”; entretanto, suas necessidades poderão ser diferentes das de RN T e os riscos de deficiência agravados, principalmente, quando da presença do CIUR. Por outro lado, no período pós-natal, o rápido crescimento celular sugere maior necessidade de nutrientes para essas crianças atingirem o seu potencial de crescimento.

Dessa forma, as reservas de Fe são diferentes de acordo com a idade gestacional ao nascimento e a presença ou não do CIUR. Consequentemente, as necessidades de Fe devem ser diferentes também. A dose adequada de tratamento ou reposição de Fe e o momento certo de início são fundamentais, pois tanto a sua sobrecarga traz danos graves ao SNC, quanto a sua carência traz implicações individuais, epidemiológicas e sociais importantes.

Com base nesses dados, desenvolveu-se um estudo para testar a hipótese de que as reservas de Fe de RN PT T são diferentes das de RN T e que podem sofrer influência da restrição do crescimento intrauterino e evolução pós-natal.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

Em recém-nascido de termo e pré-termo de 34 a 36 semanas e 6 dias, com e sem crescimento intrauterino restrito, em aleitamento materno exclusivo, durante os primeiros dois meses de vida:

1. Analisar a evolução dos níveis de hemoglobina, hematócrito, reticulócitos, volume corpuscular médio, hemoglobina corpuscular média, distribuição do tamanho dos eritrócitos, ferro sérico, capacidade de ligação do ferro, ferritina e saturação de transferrina.
2. Avaliar o crescimento (peso, comprimento, perímetro cefálico e índice de massa corporal).
3. Comparar os resultados obtidos entre os recém-nascidos pré-termo e termo, e entre os recém-nascidos com e sem crescimento intrauterino restrito, em cada um destes grupos, do nascimento até dois meses de vida.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 CASUÍSTICA

Foram incluídos 95 RN, sendo 46 de T e 49 PT T, admitidos no Berçário do Hospital e Maternidade Interlagos (HMI), no período de 4 de abril de 2009 a 31 de dezembro de 2011.

Esta pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética do Hospital e Maternidade Interlagos, Comissão de Ética do Departamento de Pediatria, Comissão de Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP).

Para a admissão no estudo, os RN obedeceram aos seguintes critérios:

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	
1	RN T (idade gestacional entre 37 e 41 6/7 semanas)[96] e RN PT T (idade gestacional entre 34 e 36 6/7 semanas)[62,97,61].
2	Aleitamento materno exclusivo.
3	Com retorno em pelo menos uma das duas consultas após alta.
4	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO A), assinado pelos pais ou responsáveis.

Foram excluídos os RN que apresentaram algum dos seguintes critérios:

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	
1	Malformações congênitas, anomalias genéticas e risco de ou infecções congênitas (por sorologias maternas)* ou perinatais.
2	Gemelaridade.
3	Asfixia perinatal, dada pelo Apgar de primeiro minuto menor ou igual a três e/ou quinto minuto menor ou igual a seis, associada à presença de potencial hidrogeniônico (pH) de sangue de cordão umbilical menor 7,20, disfunção de um ou mais órgãos e/ou sequelas neurológicas no período neonatal imediato.
4	RN classificado como grande para idade gestacional, acima do percentil 90 na Curva de Alexander[94].
5	Jejum por mais de 48 horas.
6	Transfusão de hemocomponentes.
7	Internação em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) com necessidade de soroterapia intravenosa por período superior a três dias em jejum ou nutrição parenteral**.
8	Coletas de exames seriados por icterícia, distúrbio hidroeletrolítico ou metabólico (bilirrubinas, hemogramas, eletrólitos).
9	Doenças hemolíticas como, por exemplo, incompatibilidade sanguínea materno-fetal.
10	Infecção neonatal por diagnóstico clínico, aumento da proteína C reativa (PCR) ou alteração hematológica (leucocitose, neutrofilia e relação neutrófilos imaturos/totais >0,16).

11	Doenças ou complicações maternas capazes de interferir no metabolismo do Fe, como: desnutrição, cardiopatias, dermatopatias, pneumopatias, doenças gastrintestinais, infecção aguda vigente no momento do parto ou até dez dias antes, hemoglobinopatias, *diabetes mellitus* ou gestacional, hipertensão arterial não controlada ou controlada com uso de medicações, infecções no período do parto, incompatibilidade sanguínea materno-fetal e hipo/hipertireoidismo.
12	O uso de drogas ou tabagismo materno.
13	Uso de sulfato ferroso pela criança.
14	Pacientes que não retornaram em nenhuma das consultas agendadas.

* Foram considerados como risco de ou infecções congênitas, aqueles RN cujas sorologias maternas para toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, sífilis, herpes vírus ou HIV (*Human Immunodeficiency Vírus*) foram positivas para Imunoglobulina M (IgM) e/ou Imunoglobulina G (IgG), com títulos acima do limite de titulagem.

** RN com internação em UTIN por desconforto respiratório transitório, submetidos à soroterapia intravenosa por período inferior a 72 horas, mas recebendo leite materno exclusivo com menos de 24 horas de vida, iniciando aleitamento materno até 48 horas de vida foram mantidos na casuística. O tempo de internação destes RN na UTIN foi de 24 a 48 horas.

*** Foi considerado como critério de exclusão, RN cujas mães apresentaram hipertensão arterial durante a gestação e que não controlaram com dieta hipossódica ou uso de metildopa, mantendo pressão arterial sistólica maior ou igual a 130 milímetros de mercúrio (mmHg) e pressão arterial diastólica maior ou igual a 90mmHg.

As que apresentaram dificuldade de controle da pressão arterial, necessitando de associações de medicações como, por exemplo, metildopa e isradipina ou pindolol, foram igualmente excluídas da pesquisa devido à influência da hipertensão arterial de difícil controle na restrição do crescimento, associada à sua grande influência no risco de distúrbio metabólico[98].

A amniorrexe foi considerada, como risco infeccioso ao RN, quando a rotura das membranas amnióticas ocorreu associada ao trabalho de parto nos PT T, independente do tempo de rotura, e rotura superior a 12 horas nas gestações de termo, independente do trabalho de parto.

Considerou-se Sofrimento Fetal Agudo (SFA) na presença de centralização da relação entre a dopplervelocimetria da artéria cerebral média e artéria umbilical[99]. e/ou na presença de diástole zero[100]. O Programa Mãe Canguru foi oferecido aos pais, cujos filhos permaneceram internados por mais de uma semana, pelo baixo peso. O método foi aplicado até a alta da criança para aqueles que aderiram ao programa.

A alta hospitalar dos RN internados no Berçário do HMI dependeu das condições de cuidados pela mãe, aleitamento materno e condições da criança (sem desconforto ou icterícia em nível de fototerapia, controle térmico em berço comum e peso mínimo de 1800g).

Os RN foram classificados como de T quando a idade gestacional estava entre 37 e 41 semanas e 6 dias, segundo critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS) em 1992[96], e PT tardio quando a idade gestacional estava entre os limites de 34 e 36 semanas e seis dias[62,61].

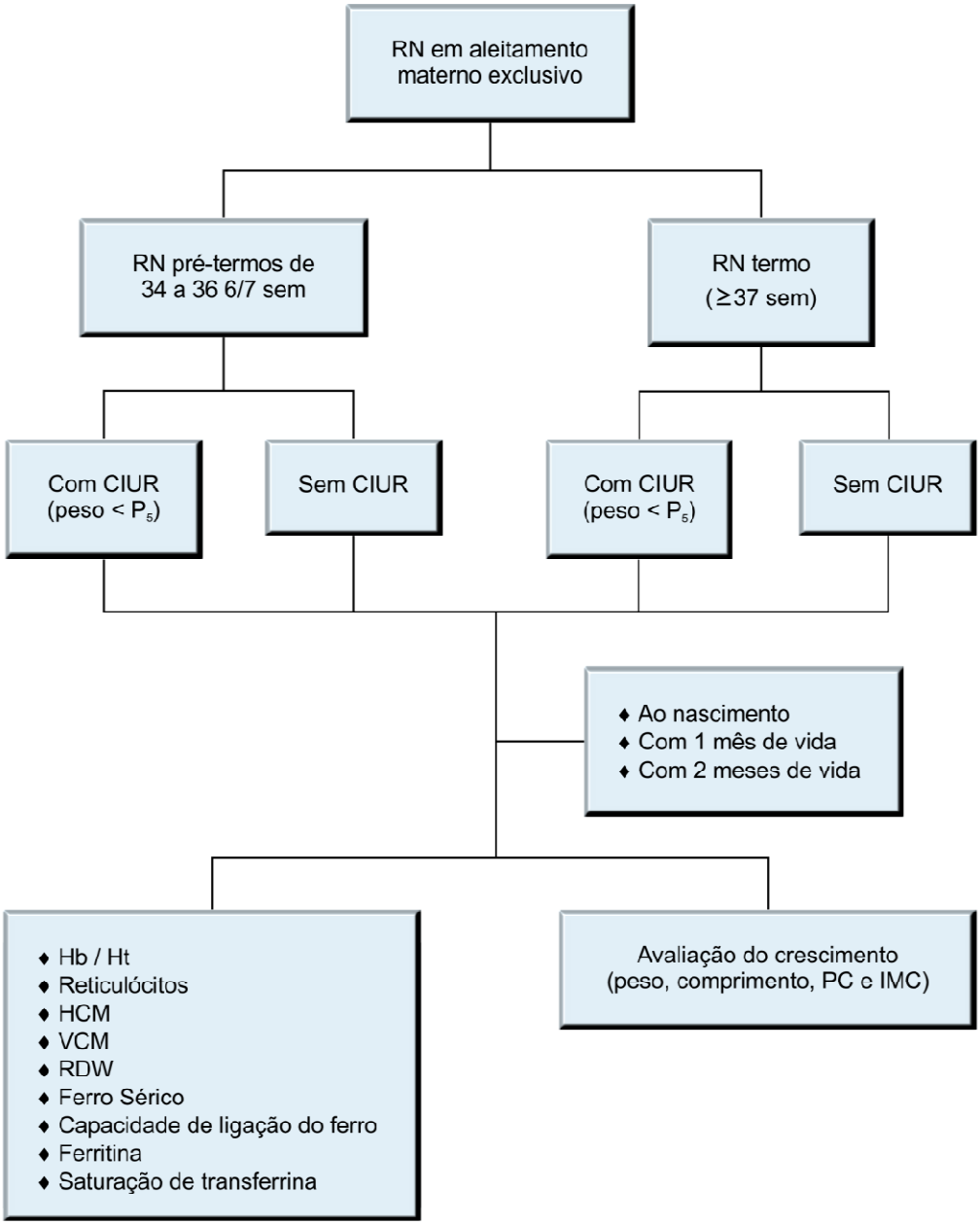
A idade gestacional ao nascimento foi definida pela data da última menstruação, quando diferiu em até duas semanas em relação à indicada pela ultrassonografia (USG) fetal, caso tivesse sido realizada em até 12 semanas de gestação. Ao contrário, se realizada após esta idade gestacional ou na ausência da USG, a informação materna indicou a idade gestacional definitiva, se diferiu da apontada pelo método de Capurro Konichezky, Fonseca et al.[101] para os RN T e *New Ballard*[102]. para os PT em até duas semanas. Quando esta diferença foi maior, o método de avaliação neonatal foi o escolhido.

Os RN com CIUR foram classificados de acordo com o peso de nascimento, situados dois desvios-padrões abaixo da média na Curva de Alexander (P_5)[94].

Os RN admitidos no estudo foram divididos, inicialmente, em dois grupos, os PT T (Grupo 1) e os de T (Grupo 2). A seguir, cada um destes grupos foi subdividido em outros dois grupos segundo a presença ou não de CIUR:

Grupos	Descrição
1A	PT T, sem CIUR
1B	PT T, com CIUR
2A	T, sem CIUR
2B	T, com CIUR

3.2 DESENHO DE ESTUDO



3.3 MÉTODOS

Após a seleção dos RN, que preencheram os critérios de inclusão, procederam-se:

INFORMAÇÕES SOBRE GESTAÇÃO, CARACTERÍSTICAS MATERNAS E PARTO

Obtidas pelas anotações do prontuário materno e completadas com informações verbais fornecidas pela mãe, ao pesquisador. Utilizou-se formulário estruturado para registro, conforme ANEXO B.

INFORMAÇÕES SOBRE A EVOLUÇÃO PÓS-NATAL DO RN

As informações sobre a evolução do RN na sala de parto e no período de internação no Berçário foram obtidas pelas anotações feitas no prontuário do RN e/ou acompanhadas pelo pesquisador, utilizando-se formulário estruturado para registro, conforme ANEXO B.

Todos RN incluídos na casuística receberam aleitamento materno exclusivo.

3.3.1 Medidas Antropométricas

A avaliação antropométrica, à exceção do peso, foi efetuada nas primeiras 24 horas de vida do RN, após sua estabilização clínica, com um mês de vida e dois meses de vida.

PESO: A medida do peso foi realizada em balança Filizola com precisão de cinco gramas.

COMPRIMENTO: Medido com antropômetro de plástico, calibrado em milímetro, tendo uma parte fixa colocada na posição cefálica e, outra móvel, na posição dos pés. O RN era posicionado em decúbito dorsal com a cabeça centralizada e as pernas estendidas do vértex aos calcâneos.

PERÍMETRO CEFÁLICO (PC): A medida foi realizada utilizando-se fita métrica inextensível, passando-se pela glabela e protuberância occipital.

ÍNDICE DE MASSA CORPORAL (IMC): Foi calculado pela razão entre o peso (quilograma - kg) pelo quadrado do comprimento (metro - m).

3.3.2 Avaliação Laboratorial

Todos os exames laboratoriais foram realizados no Laboratório de Análises Clínicas do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HCFMUSP). As seguintes técnicas laboratoriais foram utilizadas para as determinações de:

1	**Hemoglobina (Hb), Hematócrito (Ht), Reticulócitos (Ret), Volume Corpuscular Médio (VCM), Hemoglobina Corpuscular Média (HCM) e Distribuição do Tamanho dos Eritrócitos (RDW)**
Método de leitura automatizada pelo SYSMEX XT 2000 Roche, que utiliza diodo semicondutor como fonte de *LASER* para a citometria de fluxo fluorescente.	
2	**Ferritina**
Método Imunoturbidimétrico enzimático pelo Dimension RxL Siemens, que utiliza partículas de dióxido de crômio revestidas com anticorpos monoclonais específicos para ferritina e um reagente conjugado (β-galactosidase marcado com anticorpo monoclonal específico para um segundo sítio de ligação da ferritina), formando um complexo partícula/ ferritina/conjugado. O excedente dos aditivos utilizados é removido e a β-galactosidase do complexo é combinada com um substrato cromogênico que se hidrolisa e libera um cromóforo, cuja leitura determina a concentração de ferritina no soro.	

3	Ferro (Fe) Sérico
Método da Guanidina / Ferrozine pelo Dimension RxL Siemens, que tem por princípio o uso de meio ácido, fazendo com que o Fe ligado à ferritina seja liberado. A adição de ácido ascórbico, redutor, faz com que o Fe^{+3} seja reduzido a Fe^{+2} que forma um complexo de cor azul, com o sal dissódico do Ferene®. Por uma técnica bicromática é feita a leitura da concentração do Fe no soro.	
4	**Capacitação de Ligação do Ferro (CLFe)**
Método automatizado pelo Dimension RxL Siemens, que adiciona uma quantidade saturante de Fe à amostra, de forma a saturar os sítios de ligações da Tf. O excesso de Fe não ligado é determinado por fotometria. O Fe ligado a Tf é, então, liberado com a adição de ácido ascórbico e, em seguida, analisado com a adição do cromogêneo Ferene®.	
5	**Saturação da Transferrina (SatTf)**
Calculada pela relação Fe/capacidade de ligação do Fe.	

O volume total de sangue colhido foi de aproximadamente 1,3 mililitros (ml), dividido em duas alíquotas, e encaminhado ao Laboratório de Análises Clínicas do Instituto da Criança:

- 0,8ml em tubo sem anticoagulante para as dosagens de Fe sérico, capacidade de ligação do Fe, ferritina e saturação de transferrina.
- 0,5ml em tubo com anticoagulante EDTA para as dosagens de Hb, Ht, Ret, VCM, HCM e RDW.

3.3.3 Técnica de Coleta de Sangue

- **SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL:** Realizada punção de vaso sanguíneo na face fetal da placenta, logo após sua retirada do útero, pelo próprio pesquisador.

- **COM UM MÊS E DOIS MESES DE VIDA:** Retorno era agendado ao paciente com um mês e dois meses de vida no Ambulatório do HMI, para consulta de rotina, quando se realizava a coleta dos exames. A coleta era feita pela punção vaso superficial de fácil acesso, realizada pelo próprio pesquisador.

O material colhido era transportado em temperatura ambiente para o Laboratório de Urgência do Instituto da Criança do HC-FMUSP, até no máximo duas horas após coleta do material. O transporte era feito pelo próprio pesquisador. Quando o tempo das consultas ultrapassava duas horas da primeira coleta de sangue, o material coletado em tubo sem anticoagulante era centrifugado no laboratório do HMI para se evitar a hemólise.

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O tamanho da casuística (n) calculado foi de 20 casos em cada grupo, baseado no pressuposto de que os grupos a serem comparados teriam uma diferença na média das concentrações Hb e ferritina de, aproximadamente, 30%, para um $\alpha = 5\%$ e um poder de teste de 80%, considerando os valores médios e desvios-padrões encontrados na literatura de Hb iguais a 15,2 ± 1,5g/dl[16] e Ferritina iguais a 110±74µg/dl[35] em RN T ou PT T, assumindo-se a necessidade de identificar uma diferença clinicamente importante de 1,5g/dl para Hb e 74µmol/mol para ferritina entre estes grupos.

Os resultados descritos foram obtidos por meio de médias e desvios-padrões das amostras, utilizando-se o *software* SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences version 17.0, SPSS Inc, Chicago, IL*, 1999).

O teste não paramétrico Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para testar a normalidade. Para as variáveis que não apresentaram a distribuição normal, foi realizada a comparação entre as médias dos grupos pelo Teste não paramétrico de Kruskal-Wallis.

Para as variáveis com distribuição normal, o Teste de Homogeneidade foi utilizado para se verificar a igualdade das variâncias entre os grupos. Quando eram iguais, era realizada Análise de variância (ANOVA) *One Way*. Se $p<0,05$, era empregado o Test *pos-hoc* (Duncan). Quando as variâncias eram diferentes ($p<0,05$), era aplicado o Teste Robusto de igualdade de médias Brown-Forsyte para verificar se havia diferença entre os grupos. Se $p<0,05$, era feito o Teste pós-hoc (C-Durnett) para múltiplas comparações.

A comparação de proporções foi realizada pelo Teste Exato de Fisher ou Teste de Qui-Quadrado. As correlações basearam-se no Coeficiente de Correlação de Pearson.

Para o cálculo do risco de anemia entre os grupos, por meio de Análise Univariada, foram calculados os *Odds Ratio* (*OD*) e Intervalos de Confiança de 95%. Regressão Múltipla *Stepwise Backward* e Regressão Binária Logística foram realizadas para verificar fatores de proteção e risco para Hb e anemia aos dois meses de vida, respectivamente. O *software* utilizado foi o MedCalc Versão 12.1.4.0.

Foram considerados de significância estatística os valores de *p* inferiores a 0,05.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA

Foram estudados 95 RN no HMI, serviço terciário da rede estadual de saúde do Estado de São Paulo, no período de 4 de abril de 2009 a 31 de dezembro de 2011, com consentimento pós-informação e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado pelos pais.

Os RN foram inicialmente divididos em dois grupos:

Grupos	Descrição	%
1	49 RN PT T	51,58
2	46 RN T	48,42

Cada um dos grupos foi subdividido de acordo com a presença ou não de crescimento intrauterino restrito:

Grupos	Descrição	%
1A	25 RN PT T, sem CIUR	26,31
1B	24 RN PT T, com CIUR	25,26
2A	21 RN T, sem CIUR	22,10
2B	25 RN T, com CIUR	26,31

Quanto às características maternas (TABELA 01), a idade variou de 24 a 28 anos entre os grupos, não havendo diferenças de significância estatística (p=0,337). O mesmo ocorreu com a proporção de primigestas, variando de 8 (32%) no grupo T com CIUR a 12 (48%) no grupo PT T sem CIUR (p=0,471). Todas as gestantes tiveram acompanhamento pré-natal com, pelo menos, três consultas, à exceção de uma do grupo PT T sem

CIUR por suspeitar da gravidez tardiamente e ausência de horário de agendamento de consulta.

Todas as pacientes apresentaram boa evolução puerperal, foram estimuladas ao aleitamento materno e receberam sulfato ferroso 300mg ao dia durante dois meses, por rotina estabelecida pelo Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital e Maternidade Interlagos.

Em relação ao tipo de parto, 9 (36%) das gestantes do grupo PT T sem CIUR, 14 (58,33%) do Grupo PT T com CIUR, 9 (42,86%) do grupo T sem CIUR e 13 (52%) do grupo T com CIUR foram submetidas ao parto cesariano.

TABELA 1. Características Maternas.

n	G 1A	G 1B	G 2A	G 2B	*p*
	25	24	21	25	
Idade	25,96 ± 8,37	26,54 ± 8,11	24,00 ± 7,40	28,00 ± 7,61	0,337
Primigesta	12 (48%)	9 (37,50%)	11 (52,38%)	8 (32%)	0,471
Parto Cesáreo	9 (36%)	14 (58,33%)	9 (42,86%)	13 (52%)	0,417
Doenças ou Complicações	36	34	6	11	<0,001
DHEG	3	11	0	5	0,047
TPP	19	10	0	0	<0,001
Amniorrexe	4	1	1	0	0,116
Oligoâmnio	2	4	0	0	0,154
SFA	0	3	0	1	0,027
ITU	0	1	1	2	0,571
SGB +	0	1	0	3	0,123

DHEG = Doença Hipertensiva Específica da Gestação
TPP = Trabalho de Parto Prematuro
Amniorrexe = PT T, independente do tempo de rotura e T, maior que 12 horas)
SFA = Sofrimento Fetal Agudo (centralização da relação entre *Doppler* da artéria cerebral média e artéria umbilical e/ou diástole zero)
ITU = Infecção do Trato Urinário
SGB + = Cultura positiva para *Streptococcus* do grupo B

As análises, sob o ponto de vista das características maternas (TABELA 1), mostraram diferenças entre os grupos em relação a doenças e/ou complicações (p<0,001), sendo mais frequentes nos grupos dos PT T em relação ao Grupo dos de T. A Doença Hipertensiva Específica da Gestação (DHEG) e Trabalho de Parto Prematuro (TPP) foram as mais frequentes entre os grupos PT T (p=0,047 e p<0,001, respectivamente, enquanto o SFA esteve mais presente nos grupos com CIUR (p=0,027). Outras complicações gestacionais presentes, mas sem diferenças entre os grupos, foram Infecção do Trato Urinário (ITU), Amniorrexe, oligoâmnio e cultura para *Streptococcus* do Grupo B (SGB) positivo.

As gestantes incluídas na casuística com diagnóstico de ITU apresentavam o tratamento completo para a infecção no momento do parto.

Em relação às características do RN (TABELA 2), a média da idade gestacional ao nascimento foi de 39,75±1,01 e 39,14±0,79 nos RN T, sem e com CIUR respectivamente, e 35,67±0,92 e 35,35±0,96 nos RN PT T, sem e com CIUR respectivamente, indicando diferença estatística entre os RN de T e PT T (p<0,001), conforme o desenho do estudo. Quanto ao gênero, o masculino esteve presente em 6 (24%) a 16 (54%) nos diferentes grupos, sendo o mais frequente no grupo dos PT T sem CIUR e o menos no grupo dos T com CIUR (p=0,037). Todos nasceram com Apgar maior que quatro no primeiro minuto e seis no quinto minuto de vida, ou seja, sem asfixia perinatal.

Nos casos em que havia história de oligoâmnio, SFA ou alterações ao exame físico do crânio, a ultrassonografia foi realizada, sendo normal em todos os casos.

TABELA 2. Características do Recém-Nascido (RN).

n	G 1A	G 1B	G 2A	G 2B	*p*
	25	24	21	25	
Idade gestacional (semanas)	35,67 ± 0,92	35,35 ± 0,96	39,75 ± 1,01	39,14 ± 0,79	<0,001
Gênero M (%)	16 (64%)	11 (42,83%)	11 (52,38%)	6 (24%)	0,037
Apgar 1º min > 4	25 (100%)	24 (100%)	21 (100%)	25 (100%)	-
Apgar 5º min > 6	25 (100%)	24 (100%)	21 (100%)	25 (100%)	-
Peso (g)	2603,00 ± 357,56	1804,58 ± 251,69	3404,00 ± 347,75	2509,80 ± 207,87	<0,001
Comprimento (cm)	45,48 ± 1,97	41,79 ± 2,23	48,71 ± 1,02	45,84 ± 1,50	<0,001
Perímetro cefálico (cm)	32,80 ± 1,06	30,48 ± 1,36	34,57 ± 0,90	32,74 ± 1,28	<0,001
Idade cronológica no 1º retorno (dias)	30,46 ± 1,74 (n = 24)	32,22 ± 2,45 (n = 23)	30,52 ± 2,18 (n = 21)	31,40 ± 3,70 (n = 25)	0,083
Idade cronológica no 2º retorno (dias)	61,62 ± 3,12 (n = 21)	62,05 ± 2,97 (n = 21)	61,33 ± 1,32 (n = 21)	62,43 ± 2,84 (n = 21)	0,565
IG corrigida no 1º retorno (semanas)	39,98 ± 0,95	39,77 ± 1,30	-	-	-
IG corrigida no 2º retorno (semanas)	44,53 ± 1,11	44,33 ± 1,05	-	-	-
IVAS	3	0	1	2	0,363
DRA / SPU	4	2	0	0	0,065
Icterícia do Recém-Nascido	2	1	0	2	0,347
Monilíase perineal	1	2	1	0	0,546

IG = Idade Gestacional
IVAS = Infecção das Vias Aéreas Superiores
DRA / SPU = Desconforto Respiratório Adaptativo / Síndrome do Pulmão Úmido

A investigação com hemograma completo e PCR para descartar infecção foi feita quando havia antecedente de risco infeccioso, como na presença de amniorrexe, TPP e/ou cultura para SGB positiva. Todos apresentaram hemograma normal e PCR negativo. Assim como todos os RN de risco para hipoglicemia (PT T, presença CIUR ou desconforto respiratório ao nascimento), foram submetidos a controles por fita glicêmica. Apenas um

dos pacientes (T com CIUR) apresentou hipoglicemia assintomática, recebendo dois dias de soroterapia intravenosa.

As crianças que apresentaram quadro de Infecção de Vias Aéreas Superiores (IVAS) foram mantidas na casuística, pois a sintomatologia foi frustra, não interrompeu o aleitamento materno e foi fora do período de coleta dos exames.

Considerou-se icterícia como diagnóstico, quando o RN necessitou de fototerapia, pelo risco de internação prolongada e desmame do aleitamento materno, coletas frequentes de exames ou risco de doença hemolítica. Os casos de icterícia do RN sem necessidade de fototerapia não foram incluídos, pois no retorno nem sempre estava descrito nos diagnósticos de alta. Não houve diferenças entre os grupos em relação aos que necessitaram de fototerapia (p=0,251).

O acompanhamento destes RN seguiu com retornos com um mês e dois meses de vida, não apresentando diferenças de idades entre os grupos em cada um dos retornos. A idade gestacional corrigida (semanas) dos grupos PT T foi de 39,98±0,95 nos PT T sem CIUR e 39,77±1,30 nos PT T com CIUR no primeiro retorno, como esperado para analisar quando chegasse ao termo. Já no segundo retorno, a idade gestacional foi de 44,53±1,11 nos PT T sem CIUR e 44,33±1,05 nos PT T com CIUR.

4.2 EVOLUÇÃO ANTROPOMÉTRICA DA POPULAÇÃO ESTUDADA

Os RN evoluíram com aumento de todas as medidas antropométricas (peso, comprimento e PC) e o IMC ao longo do tempo em todos os grupos (p<0,001) (TABELAS 3, 4, 5 e 6). As diferenças entre os grupos também foram presentes em todos os momentos estudados e em todas as medidas antropométricas (p<0,001).

TABELA 3. Evolução do Peso (P) dos Recém-Nascidos de Termo (RN T) e Pré-Termo Tardio (PT T), com e sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR).

Peso (g)	G 1A	G 1B	G 2A	G 2B	*p*
Nascimento	2603,00 ± 357,56	1804,58 ± 251,69	3404,00 ± 347,75	2509,80 ± 207,87	<0,001
1 mês	3225,83 ± 514,09	2335,00 ± 503,91	4305,71 ± 458,25	3408,80 ± 514,76	<0,001
2 meses	4461,43 ± 575,74	3465,48 ± 632,32	5426,43 ± 638,10	4381,67 ± 636,77	<0,001
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	-
ΔP (2-0)	1866,19 ± 548,66	1628,81 ± 486,00	2021,90 ± 572,70	1896,19 ± 601,52	0,146
Δ %P (2-0)	73,80 ± 25,31	88,58 ± 22,55	60,18 ± 18,13	76,89 ± 24,93	0,002

Δ P (2-0) = Variação do peso entre 2 meses e nascimento
Δ %P (2-0) = Variação relativa do peso entre 2 meses e nascimento
G1B < G1A = G2B < G2A ao nascimento, com 1 mês e 2 meses ($p<0,01$)
Δ %P (2-0) = G2A < G2B = G1B ($p=0,002$)

TABELA 4. Evolução do Comprimento (C) dos Recém-Nascidos de Termo (RN T) e Pré-Termo Tardio (PT T), com e sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR).

Comprimento (cm)	G 1A	G 1B	G 2A	G 2B	*p*
Nascimento	45,48 ± 1,97	41,79 ± 2,23	48,71 ± 1,02	45,84 ± 1,50	<0,001
1 mês	50,10 ± 1,85	45,85 ± 2,75	53,90 ± 1,59	50,66 ± 1,94	<0,001
2 meses	54,14 ± 1,70	50,38 ± 2,80	57,86 ± 1,46	54,64 ± 2,15	<0,001
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	-
Δ C (2-0)	8,84 ± 1,37	8,31 ± 2,37	9,14 ± 1,24	8,92 ± 1,49	0,431
Δ %C (2-0)	19,60 ± 3,54	19,86 ± 5,72	18,78 ± 2,68	19,55 ± 3,35	0,839

Δ C (2-0) = Variação do comprimento entre 2 meses e nascimento
Δ %C (2-0) = Variação relativa do comprimento entre 2 meses e nascimento
G1B < G1A = G2B < G2A ao nascimento, com 1 mês e 2 meses ($p<0,01$)

TABELA 5. Evolução do Perímetro Cefálico (PC) dos Recém-Nascidos de Termo (RN T) e Pré-Termo Tardio (PT T), com e sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR).

PC (cm)	G 1A	G 1B	G 2A	G 2B	*p*
Nascimento	32,80 ± 1,06	30,48 ± 1,36	34,57 ± 0,90	32,74 ± 1,28	<0,001
1 mês	35,60 ± 1,02	34,00 ± 1,28	37,57 ± 0,97	36,12 ± 1,33	<0,001
2 meses	38,38 ± 0,84	37,00 ± 1,42	39,43 ± 1,09	38,21 ± 1,17	<0,001
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	-
Δ PC (2-0)	5,50 ± 1,06	6,26 ± 1,04	4,86 ± 1,07	5,62 ± 0,97	0,001
Δ %PC (2-0)	19,81 ± 3,40	20,43 ± 3,70	14,09 ± 3,26	17,27 ± 3,19	<0,001

Δ PC (2-0) = Variação do perímetro cefálico entre 2 meses e nascimento
Δ %PC (2-0) = Variação relativa do perímetro cefálico entre 2 meses e nascimento
G1B < G1A = G2B < G2A ao nascimento, com 1 mês e 2 meses (p< 0,01)
Δ PC (2-0) = G2A < G1A = G2B < G1B (p=0,001)
Δ %PC (2-0) = G2A < G1A = G2B < G1B (p<0,001)

TABELA 6. Evolução do Índice de Massa Corporal (IMC) dos Recém-Nascidos de Termo (RN T) e Pré-Termo Tardio (PT T), com e sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR).

IMC (kg/m^2)	G 1A	G 1B	G 2A	G 2B	*p*
Nascimento	12,54 ± 1,10	10,31 ± 1,01	14,34 ± 1,30	11,94 ± 0,78	<0,001
1 mês	12,80 ± 1,50	10,98 ± 1,25	14,79 ± 1,01	13,24 ± 1,49	<0,001
2 meses	15,20 ± 1,65	13,54 ± 1,32	16,19 ± 1,60	14,64 ± 1,61	<0,001
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	-
Δ IMC (2-0)	2,60 ± 1,85	3,17 ± 1,56	1,86 ± 1,80	2,75 ± 1,65	0,102
Δ %IMC (2-0)	21,35 ± 15,74	31,69 ± 16,64	13,61 ± 13,14	23,50 ± 14,68	0,003

Δ IMC (2-0) = Variação do IMC entre 2 meses e nascimento
Δ %IMC (2-0) = Variação relativa do IMC entre 2 meses e nascimento
G1B < G1A = G2B < G2A ao nascimento, com 1 mês e 2 meses (p<0,01)
Δ %IMC (2-0) = G2A = G1A < G1B (p=0,003)

Em relação ao crescimento destes RN, observou-se maior ganho em relação ao peso, PC e IMC quando foram analisados os seus ganhos relativos, sendo maiores nos grupos com CIUR e menores nos T sem CIUR em relação ao peso (p=0,002); maiores nos PT T com CIUR, menores nos T sem CIUR e semelhantes nos T com CIUR e PT T sem CIUR em relação ao PC (p<0,001); e maiores nos PT T com CIUR, menores nos PT T e T sem CIUR em relação ao IMC (p=0,003).

4.3 EVOLUÇÃO HEMATOLÓGICA DURANTE OS PRIMEIROS DOIS MESES DE VIDA

A série vermelha (Hb, Ht, Ret, VCM, HCM e RDW) evoluiu com redução ao longo do tempo em todos os grupos estudados (p<0,001) (TABELAS 7, 8, 10, 11, 12 e FIGURA 1). Somente os Ret apresentaram diminuição do nascimento ao primeiro mês, com posterior elevação do primeiro para o segundo mês de vida (TABELA 9).

A Hb (TABELA 7) diferiu entre os grupos, sendo maiores nos grupos com CIUR e menores nos sem CIUR ao nascimento (p=0,004), enquanto que foi maior no grupo T sem CIUR em relação aos demais grupos com dois meses de vida (p<0,001). Por outro lado, o Ht (TABELA 8) foi menor nos PT T sem CIUR e iguais nos demais grupos ao nascimento (p=0,008) e menores nos PT T em relação aos T sem CIUR com dois meses (p<0,001).

TABELA 7. Evolução da Hemoglobina (Hb) dos Recém-Nascidos de Termo (RN T) e Pré-Termo Tardio (PT T), com e sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR).

Hb (g/dl)	G 1A	G 1B	G 2A	G 2B	*p*
Nascimento	15,70 ± 1,80	17,32 ± 1,87	15,96 ± 1,40	17,03 ± 1,93	0,004
1 mês	10,83 ± 1,84	11,71 ± 1,53	11,95 ± 1,96	11,43 ± 1,56	0,161
2 meses	9,59 ± 1,50	9,29 ± 0,95	10,55 ± 0,90	9,81 ± 0,70	<0,001
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	-
Δ Hb (2-0)	-6,18 ± 1,53	-7,97 ± 2,04	-5,54 ± 1,23	-6,90 ± 1,95	<0,001
Δ %Hb (2-0)	-38,91 ± 7,90	-45,61 ± 8,01	-34,20 ± 5,47	-40,66 ± 7,62	<0,001

Δ Hb (2-0) = Variação da Hb entre 2 meses e nascimento
Δ %Hb (2-0) = Variação relativa da Hb entre 2 meses e nascimento
G1A = G2A < G1B = G2B (p=0,004) ao nascimento
G1A = G1B = G2B < G2A (p<0,001) com 2 meses de vida
Δ Hb (2-0) = G2A < G1B (p<0,001)
Δ %Hb (2-0) = G2A < G1A = G2B < G1B (p<0,001)

TABELA 8. Evolução do Hematócrito (Ht) dos Recém-Nascidos de Termo (RN T) e Pré-Termo Tardio (PT T), com e sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR).

Ht (%)	G 1A	G 1B	G 2A	G 2B	*p*
Nascimento	44,21 ± 5,22	47,33 ± 4,84	48,60 ± 5,04	48,78 ± 4,96	0,008
1 mês	30,45 ± 5,00	33,00 ± 4,36	33,58 ± 5,46	32,73 ± 4,83	0,154
2 meses	27,04 ± 3,86	27,14 ± 2,46	30,55 ± 2,52	28,99 ± 1,89	<0,001
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	-
Δ Ht (2-0)	-17,36 ± 3,90	-20,24 ± 5,37	-18,50 ± 4,26	-19,04 ± 4,25	0,235
Δ %Ht (2-0)	-38,89 ± 7,06	-42,16 ± 7,69	-37,38 ± 5,55	-39,26 ± 5,76	0,145

Δ Ht (2-0) = Variação do Ht entre 2 meses e nascimento
Δ %Ht (2-0) = Variação relativa do Ht entre 2 meses e nascimento
G1A < G1B = G2A = G2B (p=0,008) ao nascimento
G1A = G1B < G2A (p<0,001) com 2 meses de vida

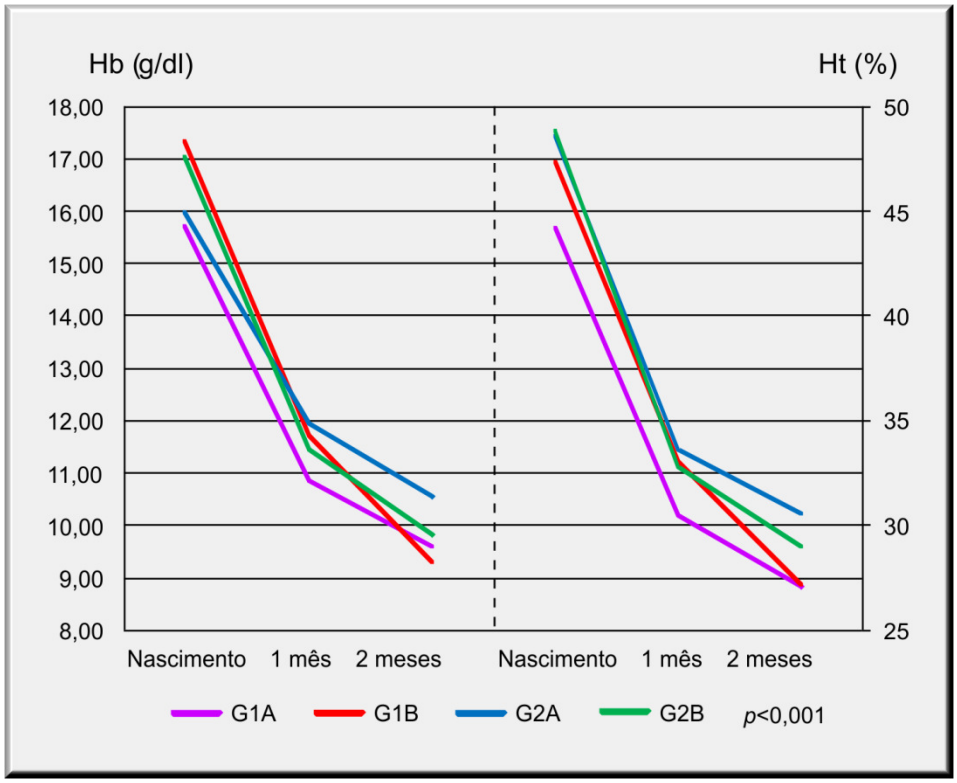


FIGURA 1. Evolução da Hb e Ht entre os Grupos.

TABELA 9. Evolução da Hemoglobina (Hb) e Hematócrito (Ht) entre os grupos.

Ret (%)	G 1A	G 1B	G 2A	G 2B	*p*
Nascimento	5,34 ± 1,18	3,64 ± 1,44	3,34 ± 1,25	4,12 ± 1,67	<0,001
1 mês	1,71 ± 1,18	1,62 ± 0,78	0,79 ± 0,40	1,10 ± 0,73	0,001
2 meses	2,40 ± 0,90	2,68 ± 1,28	1,40 ± 0,85	1,62 ± 0,65	<0,001
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	-
Δ Ret (2-0)	-3,15 ± 1,43	-1,11 ± 1,66	-1,99 ± 1,18	-2,64 ± 1,81	0,001
Δ %Ret (2-0)	-55,46 ± 21,06	-19,58 ± 47,19	-57,99 ± 23,66	-57,64 ± 21,95	0,001

Δ Ret (2-0) = Variação do Ret entre 2 meses e nascimento
Δ %Ret (2-0) = Variação relativa do Ret entre 2 meses e nascimento
G1B = G2A = G2B < G1A (p<0,001) ao nascimento
G2A = G2B < G1B = G1A (p≤0,001) com 1 mês e 2 meses de vida
Δ Ret (2-0) = G1B < G1A (p=0,001)
Δ %Ret (2-0) = G1B < G1A = G2A= G2B (p=0,001)

A percentagem de Ret (TABELA 9) variou entre os grupos em todos os momentos estudados ($p \leq 0,001$). Ao nascimento, foi maior no PT T sem CIUR e sem diferenças entre os demais grupos. Ao longo do tempo, dentre os RN PT T não houve diferenças e passou a ser maior que a dos T.

O VCM (TABELA 10) apresentou diferenças somente ao nascimento, sendo maior nos T sem CIUR e igual nos demais grupos ($p<0,001$). Já o HCM (TABELA 11) não apresentou diferenças entre os grupos em nenhum momento estudado.

TABELA 10. Evolução do Volume Corpuscular Médio (VCM) dos Recém-Nascidos de Termo (RN T) e Pré-Termo Tardio (PT T), com e sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR).

VCM (fl)	**G 1A**	**G 1B**	**G 2A**	**G 2B**	***p***
Nascimento	101,12 ± 5,24	98,17 ± 5,88	107,22 ± 6,08	101,81 ± 6,70	<0,001
1 mês	91,91 ± 3,92	90,61 ± 4,84	90,81 ± 4,63	92,45 ± 4,27	0,432
2 meses	84,65 ± 4,07	84,57 ± 5,77	84,05 ± 5,91	85,85 ± 3,41	0,701
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	-
Δ VCM (2-0)	-16,37 ± 4,02	-13,76 ± 6,03	-23,50 ± 4,83	-16,91 ± 6,78	<0,001
Δ %VCM (2-0)	-16,09 ± 3,42	-13,84 ± 5,58	-21,80 ± 4,07	-16,18 ± 5,68	<0,001

Δ VCM (2-0) = Variação do VCM entre 2 meses e nascimento
Δ %VCM (2-0) = Variação relativa do VCM entre 2 meses e nascimento
G1A = G1B = G2B < G2A ($p<0,01$) ao nascimento
Δ VCM (2-0) = G1A = G1B = G2B < G2A ($p<0,001$)
Δ %VCM (2-0) = G1A = G1B = G2B < G2A ($p<0,001$)

TABELA 11. Evolução da Hemoglobina Corpuscular Média (HCM) dos Recém-Nascidos de Termo (RN T) e Pré-Termo Tardio (PT T), com e sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR).

HCM (pg)	G 1A	G 1B	G 2A	G 2B	*p*
Nascimento	35,96 ± 1,69	35,88 ± 2,19	33,83 ± 5,74	36,89 ± 6,76	0,169
1 mês	32,76 ± 1,38	32,30 ± 2,10	32,26 ± 1,79	32,47 ± 2,36	0,822
2 meses	30,00 ± 1,36	29,05 ± 1,88	29,00 ± 2,11	29,25 ± 1,43	0,218
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	-
Δ HCM (2-0)	-5,83 ± 1,52	-6,76 ± 1,48	-4,72 ± 7,12	-8,22 ± 7,19	0,190
Δ %HCM (2-0)	-16,12 ± 3,76	-18,81 ± 3,61	-4,38 ± 59,31	-20,32 ± 9,26	0,372

Δ HCM (2-0) = Variação da HCM entre 2 meses e nascimento
Δ % HCM (2-0) = Variação relativa do HCM entre 2 meses e nascimento

Quanto ao RDW (TABELA 12), variou entre os grupos em todos os momentos estudados, sendo maior nos PT T com CIUR em relação aos demais grupos (*p*=0,024 ao nascimento e *p*=≤0,001 com um e dois meses de vida).

TABELA 12. Distribuição do Tamanho dos Eritrócitos (RDW) dos Recém-Nascidos de Termo (RN T) e Pré-Termo Tardio (PT T), com e sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR).

RDW (%)	G 1A	G 1B	G 2A	G 2B	*p*
Nascimento	16,86 ± 1,20	18,15 ± 2,09	16,56 ± 1,55	17,24 ± 2,22	0,024
1 mês	15,10 ± 0,97	16,88 ± 2,01	14,98 ± 1,78	15,20 ± 1,68	<0,001
2 meses	14,23 ± 1,22	16,15 ± 1,58	14,29 ± 1,78	14,40 ± 1,14	<0,001
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	-
Δ RDW (2-0)	-2,57 ± 1,54	-1,98 ± 1,56	-2,28 ± 1,52	-2,99 ± 2,16	0,286
Δ %RDW (2-0)	-15,03 ± 8,57	-10,43 ± 7,74	-13,60 ± 7,97	-16,11 ± 10,64	0,195

Δ RDW (2-0) = Variação do RDW entre 2 meses e nascimento
Δ % RDW (2-0) = Variação relativa do RDW entre 2 meses e nascimento
G1A = G2A < G1B (p = 0,024) ao nascimento
G1A = G2A = G2B < G1B (p < 0,01) com 1 mês e 2 meses de vida

Ao analisar a variação evolutiva da série vermelha, diferenças entre os grupos foram encontradas somente em relação à redução absoluta e relativa das concentrações de Hb, Ret e VCM ($p \leq 0,001$), sendo as variações de Hb maiores nos PT T com CIUR e menores nos T sem CIUR, enquanto as variações de Ret foram menores nos PT T com CIUR e as variações de VCM maiores nos T sem CIUR, em relação aos demais grupos. No entanto, não foram detectadas estas diferenças em relação ao Ht, HCM e RDW.

4.4 EVOLUÇÃO DO CONTEÚDO DE FERRO (FE), DURANTE OS PRIMEIROS DOIS MESES DE VIDA

Em relação às análises laboratoriais relacionadas às reservas de Fe: CLFe, Fe sérico, ferritina e SatTf, todos evoluíram com alterações de suas concentrações ao longo do tempo em todos os grupos estudados ($p<0,001$) (FIGURAS 2 e 3).

Diferenças entre os grupos foram observadas em relação à CLFe, Fe sérico e SatTf (TABELAS 13, 14 e 16). Estas diferenças não foram verificadas na ferritina (TABELA 15).

TABELA 13. Evolução da Capacidade de Ligação do Fe (CLFe) dos Recém-Nascidos de Termo (RN T) e Pré-Termo Tardio (PT T), com e sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR).

CLFe (µg/dl)	G 1A	G 1B	G 2A	G 2B	*p*
Nascimento	209,08 ± 47,66	245,54 ± 65,09	280,19 ± 63,38	243,21 ± 50,04	<0,001
1 mês	211,58 ± 59,48	189,09 ± 45,51	241,89 ± 42,78	215,50 ± 40,53	0,008
2 meses	297,52 ± 63,70	290,15 ± 70,63	301,00 ± 61,48	286,89 ± 57,44	0,895
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	-
Δ CLFe (2-0)	87,40 ± 65,48	47,40 ± 97,83	21,05 ± 87,52	31,67 ± 70,86	0,068
Δ %CLFe (2-0)	45,75 ± 36,29	30,01 ± 55,11	12,08 ± 31,45	17,15 ± 29,82	0,047

Δ CLFe (2-0) = Variação da CLFe entre 2 meses e nascimento
Δ % CLFe (2-0) = Variação relativa do CLFe entre 2 meses e nascimento
G1A < G1B = G2B < G2A (*p*<0,001) ao nascimento
G1A = G1B = G2B < G2A (*p*=0,008) com 1 mês de vida
Δ % CLFe (2-0) = G2A = G2B < G1A (*p*=0,047)

TABELA 14. Evolução do Fe sérico dos Recém-Nascidos de Termo (RN T) e Pré-Termo Tardio (PT T), com e sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR).

Fe (µg/dl)	G 1A	G 1B	G 2A	G 2B	*p*
Nascimento	49,17 ± 26,12	49,71 ± 37,82	133,95 ± 58,90	64,12 ± 45,63	<0,001
1 mês	86,83 ± 20,16	77,65 ± 21,95	93,47 ± 24,12	100,33 ± 24,01	0,007
2 meses	58,24 ± 22,48	61,60 ± 21,64	75,89 ± 25,31	63,32 ± 26,43	0,118
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	-
Δ Fe (2-0)	12,10 ± 34,64	13,90 ± 44,75	-60,16 ± 60,88	1,00 ± 40,93	<0,001
Δ %Fe (2-0)	54,55 ± 108,83	131,23 ± 220,75	-33,43 ± 36,99	18,79 ± 64,59	0,003

Δ Fe (2-0) = Variação do Fe entre 2 meses e nascimento
Δ % Fe (2-0) = Variação relativa do Fe entre 2 meses e nascimento
G1A = G1B = G2B < G2A (*p*<0,01) ao nascimento
G1B < G2A = G2B (*p*=0,007) com 1 mês de vida
Δ Fe (2-0) = G1A = G1B = G2B < G2A (*p*<0,001)
Δ %Fe (2-0) = G2B < G1A = G1B (*p*=0,003)

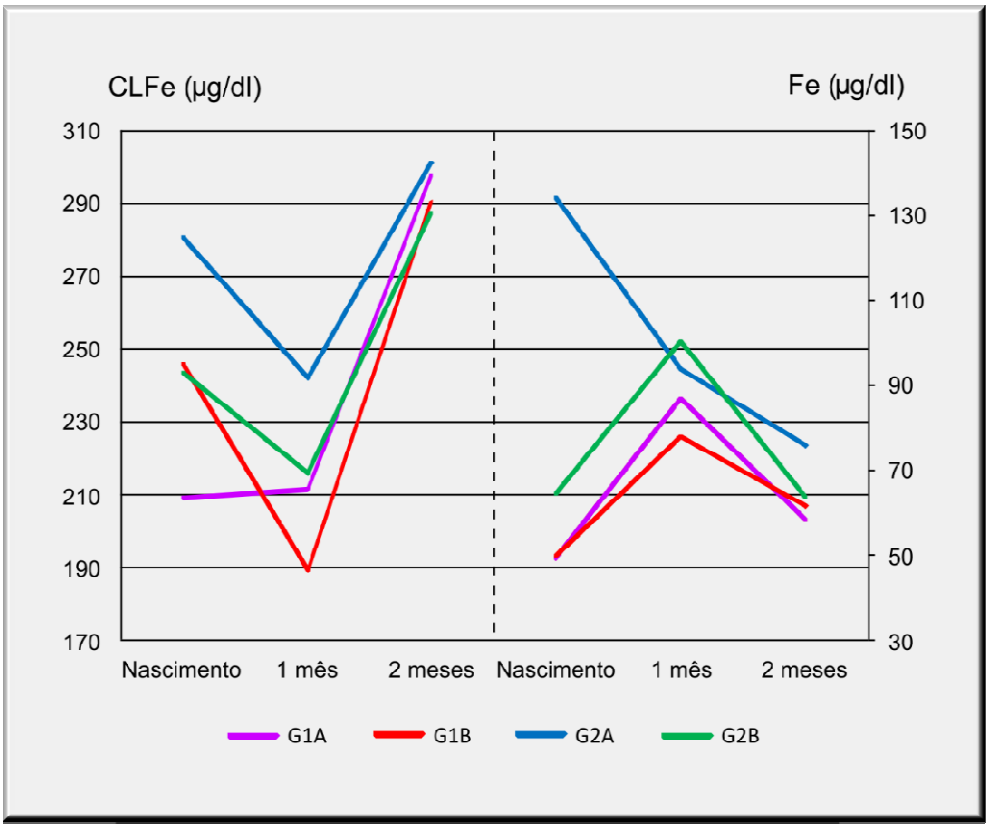


FIGURA 2. Evolução da Capacidade de Ligação do Ferro (CLFe) e Ferro (Fe) Sérico entre os grupos.

O ferro sérico e a CLFe (TABELAS 14 e 15) diferiram entre os grupos ao nascimento e com um mês de vida, sendo que as concentrações de CLFe foram maiores nos T sem CIUR, tanto ao nascimento (p<0,001), quanto com um mês de vida (p=0,008) e menores nos PT T sem CIUR em relação aos demais grupos ao nascimento. Já o Fe, foram maiores que os demais grupos ao nascimento (p<0,001) e menores nos PT T com CIUR e de forma igual nos T com ou sem CIUR com um mês de vida (p=0,007).

TABELA 15. Evolução da Ferritina dos Recém-Nascidos de Termo (RN T) e Pré-Termo Tardio (PT T), com e sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR).

Ferritina (ng/ml)	G 1A	G 1B	G 2A	G 2B	*p*
Nascimento	215,96 ± 132,56	180,29 ± 125,80	167,86 ± 112,71	248,88 ± 167,69	0,184
1 mês	226,96 ± 119,95	178,04 ± 137,57	232,11 ± 24,12	209,75 ± 109,44	0,478
2 meses	152,10 ± 109,66	108,19 ± 89,34	157,05 ± 95,83	135,60 ± 88,09	0,366
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	-
Δ Ferritina (2-0)	-54,21 ± 114,59	-65,86 ± 113,73	-21,10 ± 86,12	-74,37 ± 148,43	0,523
Δ %Ferritina (2-0)	-21,02 ± 50,14	19,12 ± 240,45	2,40 ± 56,43	16,37 ± 131,90	0,820

Δ Ferritina (2-0) = Variação da ferritina entre 2 meses e nascimento
Δ % Ferritina (2-0) = Variação relativa da ferritina entre 2 meses e nascimento

TABELA 16. Evolução da Saturação da Transferrina (SatTf) dos Recém-Nascidos de Termo (RN T) e Pré-Termo Tardio (PT T), com e sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR).

SafTf (%)	G 1A	G 1B	G 2A	G 2B	*p*
Nascimento	24,79 ± 16,06	19,79 ± 13,57	47,69 ± 17,54	25,81 ± 17,77	<0,001
1 mês	44,12 ± 17,27	42,93 ± 15,29	39,77 ± 11,93	47,51 ± 12,14	0,374
2 meses	20,94 ± 10,52	22,79 ± 11,55	26,94 ± 12,09	22,80 ± 10,39	0,391
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	-
Δ SatTf (2-0)	-1,34 ± 15,04	3,75 ± 17,05	-21,52 ± 17,60	-1,28 ± 0,98	<0,001
Δ %SatTf (2-0)	17,78 ± 93,56	78,97 ± 127,76	-40,00 ± 28,98	13,77 ± 65,50	0,001

Δ SatTf (2-0) = Variação da SatTf entre 2 meses e nascimento
Δ % SatTf (2-0) = Variação relativa da SatTf entre 2 meses e nascimento
G1A = G1B = G2B < G2A ($p<0,01$) ao nascimento
Δ SatTf (2-0) = G1A = G1B = G2B < G2A ($p<0,001$)
Δ % SatTf (2-0) = G2A = G2B = G1A < G1B ($p=0,001$)

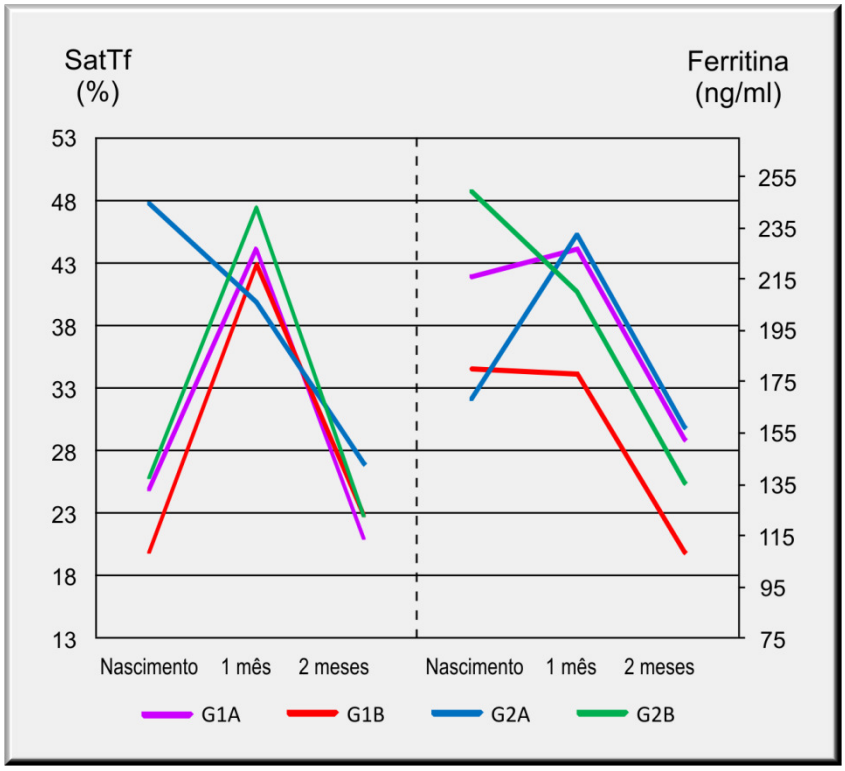


FIGURA 3. Evolução da Saturação da Transferrina (SatTf) e Ferritina entre os grupos.

As percentagens de SatTf (Tabela 16) também foram maiores nos T sem CIUR em relação aos demais grupos ao nascimento (p<0,001), no entanto, sem diferenças entre os grupos com um e dois meses de vida.

Quando analisadas as variações das concentrações das reservas de Fe, foram observadas diferenças entre os grupos quanto à CLFe, Fe sérico e SatTf. Estas diferenças foram ausentes em relação à ferritina.

As variações da CLFe foram maiores nos PT T sem CIUR em relação aos de T com ou sem CIUR, somente quando analisadas as variações relativas (p=0,047). Por outro lado, as variações absolutas das concentrações de Fe sérico e SatTf foram maiores nos T sem CIUR quanto aos demais grupos (p<0,001). Na análise das variações relativas do Fe sérico, observou-se que foram menores nos T sem CIUR em relação aos PT T com ou sem CIUR (p=0,003), enquanto as variações relativas da SatTf foram maiores nos PT T com CIUR em relação aos demais grupos (p=0,001).

4.5 ANÁLISE DE CORRELAÇÕES

As análises de correlações feitas mostraram correlações negativas, como mostram os gráficos abaixo, entre:

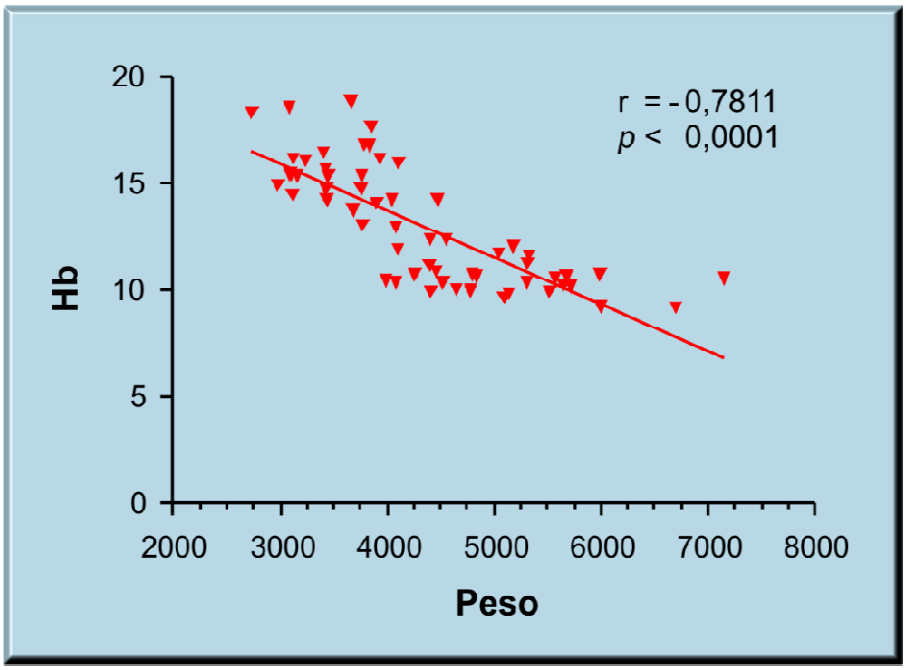


FIGURA 4. Hemoglobina (Hb) e peso nos Recém-Nascidos de Termo (RN T), sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR).

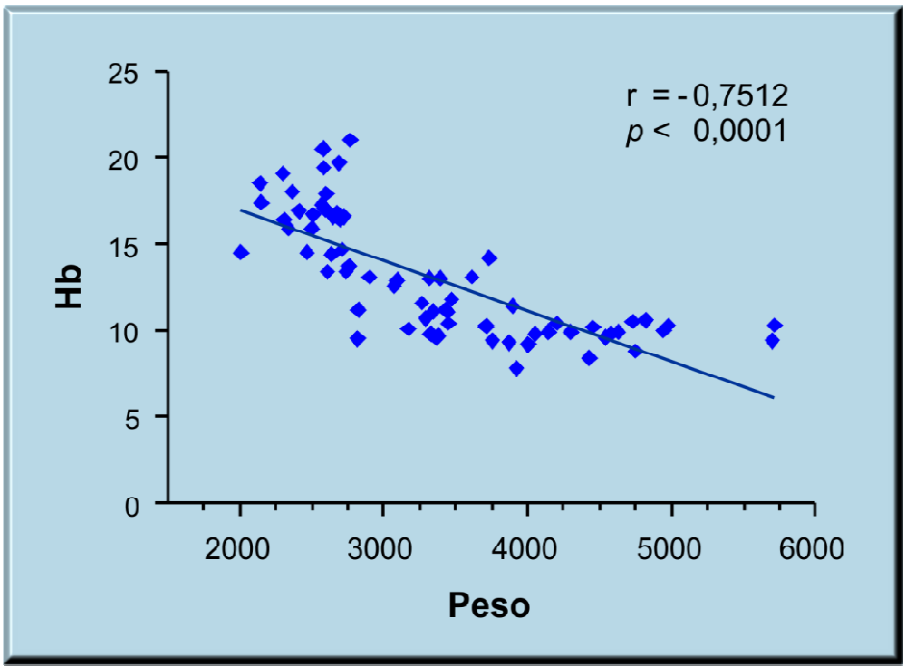


FIGURA 5. Hemoglobina e peso nos Recém-Nascidos de Termo (RN T), com Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR).

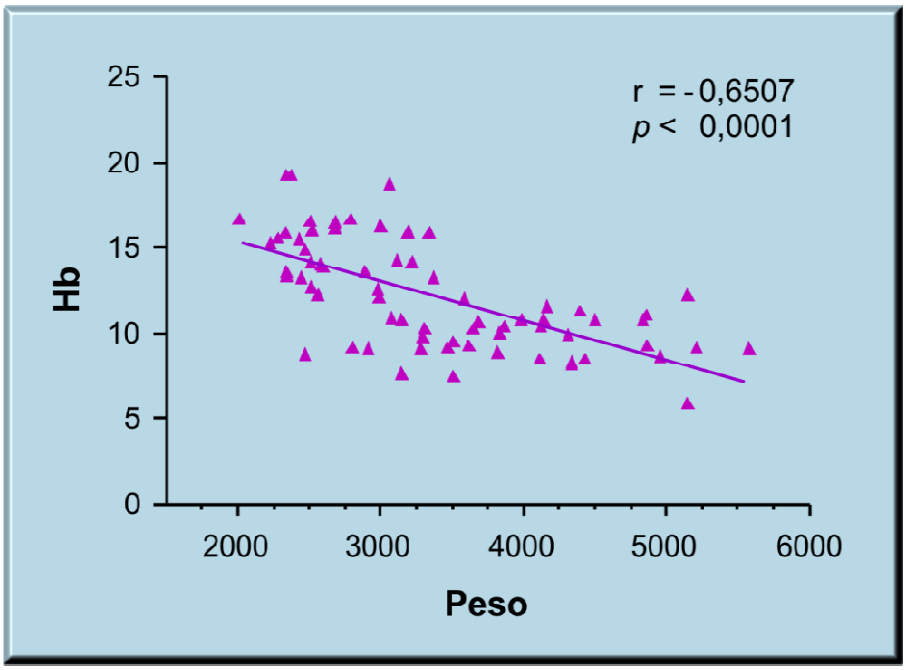


FIGURA 6. Hemoglobina e peso nos Recém-Nascidos Pré-Termo Tardios (RN PT T), sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR).

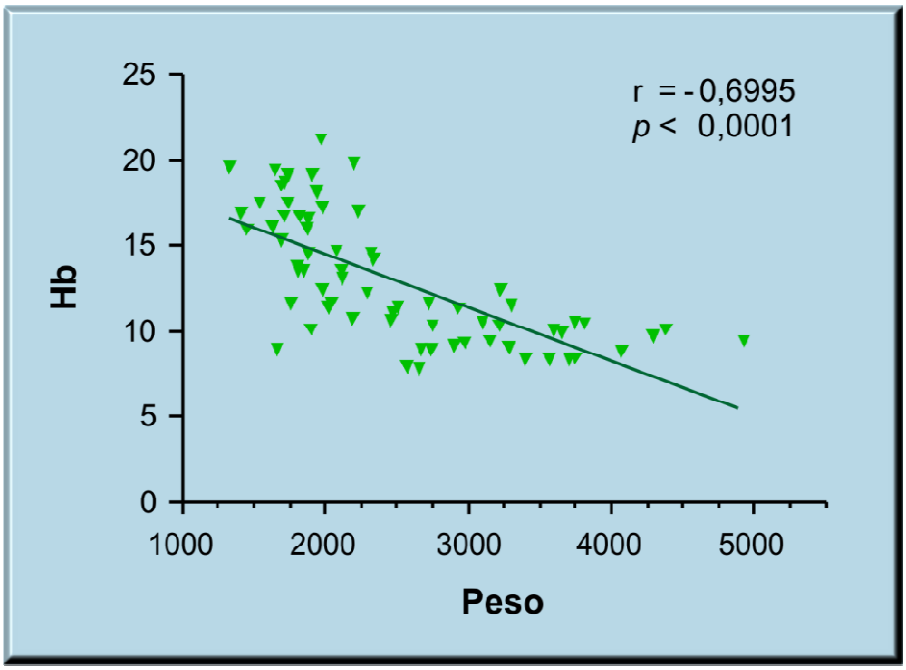


FIGURA 7. Hemoglobina e peso nos Recém-Nascidos Pré-Termo Tardios (RN PT T), com Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR).

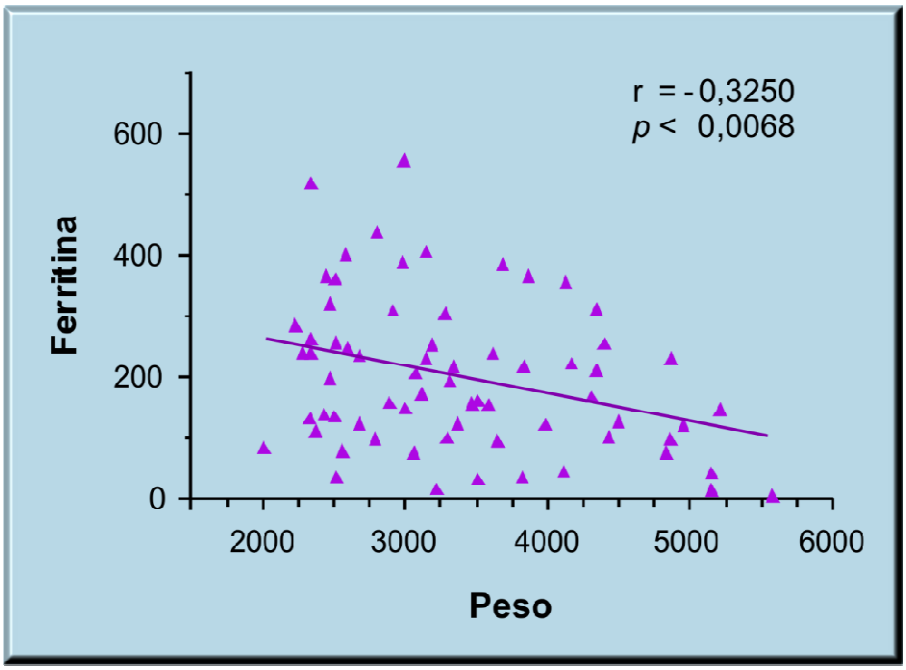


FIGURA 8. Ferritina e peso nos Recém-Nascidos Pré-Termo Tardios (RN PT T), sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR).

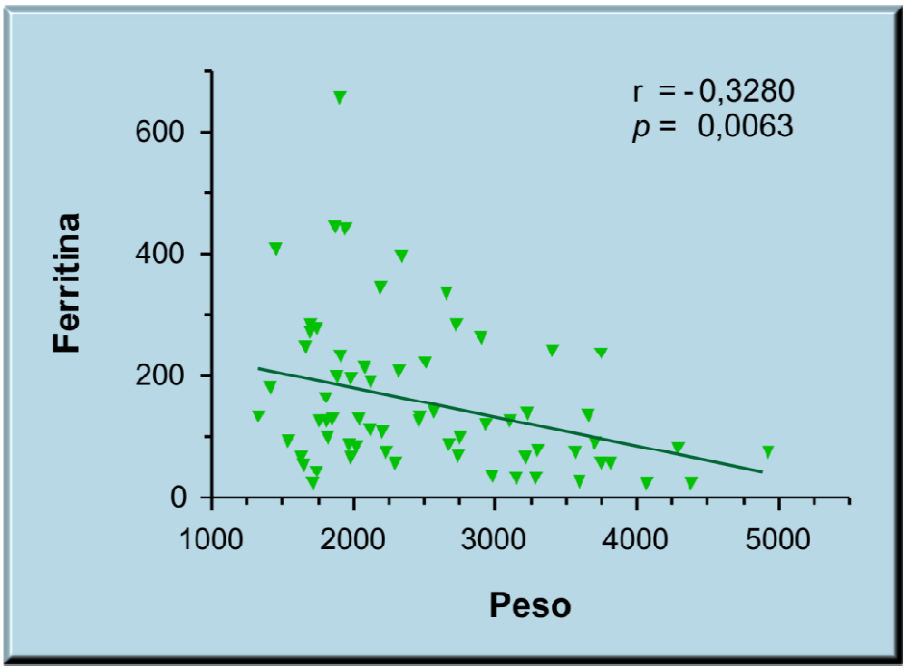


FIGURA 9. Ferritina e peso nos Recém-Nascidos Pré-Termo Tardios (RN PT T), com Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR).

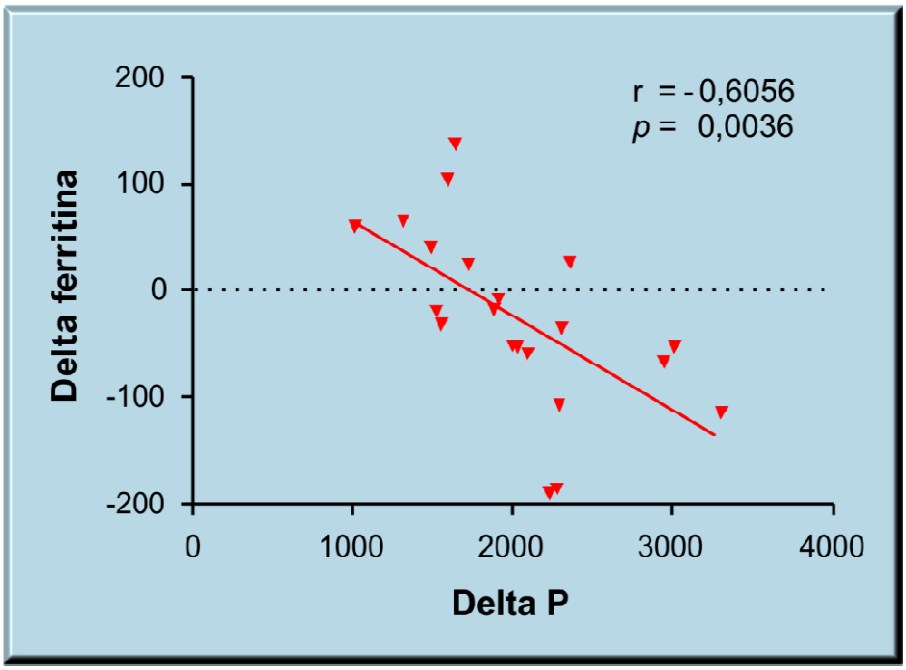


FIGURA 10. Variação da ferritina e do peso nos Recém-Nascidos de Termo (RN T), sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR).

4.6 ANÁLISES DE RISCO DE ANEMIA

Considerando-se anemia como concentrações de Hb menores de 1,5g/dl, a sua frequência, encontrada aos dois meses nos diferentes grupos, foram (FIGURAS 11 e 12): 66,67% nos PT T sem CIUR, 90,50% nos PT T com CIUR, 42,10% nos T sem CIUR e 90% nos T com CIUR.

Os cálculos de *OR* e 95% Intervalos de Confiança (IC) realizados para verificar o risco de desenvolvimento de anemia aos dois meses de vida encontraram significância somente nos T com CIUR (*OR*=12,37; *p*=0,0022) e PT T com CIUR (*OR*=13,06; *p*=0,0019), como se apresenta na FIGURA 13. As análises feitas entre PT T sem CIUR e T sem CIUR (*p*=0,2028) ou PT T com CIUR e PT T sem CIUR (*p*=0,1300) não foram significantes.

	G 1A	G 1B	G 2A	G 2B
Sem anemia	7 (33,33%)	2 (9,5%)	11 (57,90%)	2 (10%)
Com anemia	14 (66,67%)	19 (90,50%)	8 (42,10%)	18 (90%)
Total	21 (100%)	21 (100%)	19 (100%)	20 (100%)

FIGURA 11. Distribuição da frequência de anemia entre os grupos.

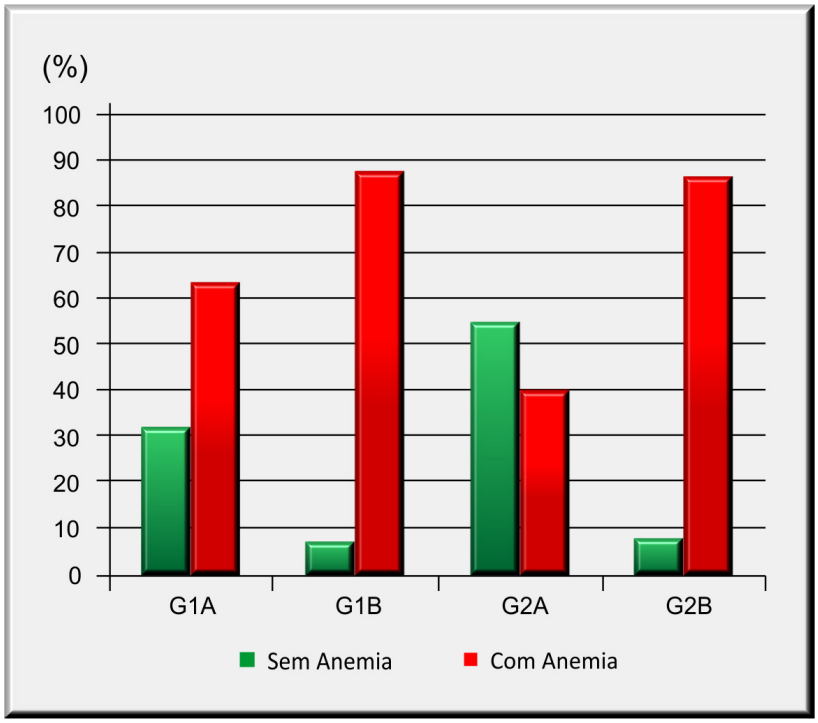


FIGURA 12. Distribuição da frequência de anemia entre os grupos.

Grupos	*OD (95% IC)**	*p*
T com CIUR x T sem CIUR	12,37 (95% IC 2,212; 69,242)	0,0022
PT T sem CIUR x T sem CIUR	2,75 (95% IC 0,7601; 9,949)	0,2028
PT T com CIUR x T sem CIUR	13,06 (95% IC 2,342; 72,850)	0,0019
PT T com CIUR x PTT sem CIUR	4,75 (95% IC 0,8533; 26,443)	0,1300

OD (*Odds Ratio*) e 95% IC (Intervalo de Confiança) do risco de anemia entre os grupos

FIGURA 13. Risco de anemia entre os grupos.

4.7 ANÁLISE DE FATORES DE PROTEÇÃO E RISCO PARA HEMOGLOBINA (HB) E ANEMIA AOS DOIS MESES DE VIDA

As análises de Regressão Múltipla e Regressão Binária Logística foram realizadas para determinar os fatores de proteção e risco com os valores de Hb e a anemia aos dois meses de vida (FIGURAS 14 a 17).

Ser T sem CIUR (r=0,8701; *p*=0,0026) e a Hb de nascimento (r=0,2057; *p*=0,0016) foram fatores de proteção em relação à Hb aos dois meses, enquanto que o PT T com CIUR foi fator de risco para menor Hb aos dois meses (r=-0,6312; *p*=0,0259), pela Análise de Regressão Múltipla Stepwise Backward, que também incluiu no modelo as variáveis: SatTf e ferritina ao nascimento, ser PT T sem CIUR, ser T com CIUR e a diferença de peso entre o nascimento e os dois meses de vida (FIGURAS 14).

Variáveis	Coeficiente	*p*
Hb ao nascimento	r=0,2057	0,0016
T sem CIUR	r=0,8701	0,0026
PT T com CIUR	r=-0,6312	0,0259

Por Regressão Múltipla *Stepwise Backward*

Variáveis excluídas do modelo (*p*>0,05)
PT T sem CIUR
Saturação de transferrina
Ferritina
T com CIUR
Diferença peso (2 meses – nascimento)

FIGURA 14. Fatores de proteção e risco para Hemoglobina (Hb) aos dois meses.

Já a Hb de nascimento (*OR*=0,5582; *p*=0,0044), ser PT T sem CIUR (*OR*=0,0743; *p*=0,0038) e ser T sem CIUR (*OR*=0,0280; *p*=0,0001) foram fatores de proteção para a anemia aos dois meses, pela Regressão Binária Logística (FIGURAS 15). Esta análise utilizou uma adequação de modelo (*Overall Model Fit*) altamente significante (*p*<0,0001).

Variáveis	*Odds Ratio (95% IC)**	*p*
Hb	0,5582 (95% IC 0,3738; 0,8335)	0,0044
PT T sem CIUR	0,0743 (95% IC 0,0128; 0,4318)	0,0038
T sem CIUR	0,0280 (95% IC 0,0046; 0,1695)	0,0001

* *OD* (*Odds Ratio*) e 95% IC (Intervalo de Confiança) do risco de anemia para as variáveis por Regressão Binária Logística

Variáveis excluídas do modelo (*p* > 0,05)
Ferritina ao nascimento
PT T com CIUR
T com CIUR

Overall Modell Fit: *p*<0,0001

FIGURA 15. Fatores de proteção e risco de anemia aos dois meses.

Resultado semelhante ao anterior foi obtido quando se substituiu, no modelo, a ferritina de nascimento pela SatTf ao nascimento, como pode ser observado na FIGURA 16.

Variáveis	*Odds Ratio (95% IC)**	*p*
Hb	0,5582 (95% IC 0,3738; 0,8335)	0,0044
PT T sem CIUR	0,0743 (95% IC 0,0128; 0,4318)	0,0038
T sem CIUR	0,0280 (95% IC 0,0046; 0,1695)	0,0001

* *OD* (*Odds Ratio*) e 95% IC (Intervalo de Confiança) do risco de anemia para as variáveis por Regressão Binária Logística

Variáveis excluídas do modelo (*p* > 0,05)
Saturação de transferrina
PT T com CIUR
T com CIUR

Overall Modell Fit: *p*<0,0001

FIGURA 16. Fatores de proteção e risco de anemia aos dois meses.

A Regressão Binária Logística utilizou, também, o peso como variável constante, mas optou-se por retirá-la da análise, pois o seu *OD* foi de aproximadamente um, isto é, a chance de ter ou não anemia era praticamente igual, apesar de apresentar significância estatística (*p*=0,001), como se observa na FIGURAS 17.

Variáveis	*Odds Ratio (95% IC)**	*p*
Hb	0,5911 (95% IC 0,4054; 0,8618)	0,0063
Peso	0,9975 (95% IC 0,9963; 0,9987)	0,0001

* *OD* (*Odds Ratio*) e 95% IC (Intervalo de Confiança) do risco de anemia para as variáveis por Regressão Binária Logística

Variáveis excluídas do modelo (*p* > 0,05)
Saturação de Transferrina ao nascimento
PT T com CIUR
T sem CIUR
T com CIUR
PT T sem CIUR

Overall Modell Fit: *p*<0,0001

FIGURA 17. Fatores de proteção e risco de anemia aos dois meses.

DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

O Fe é um metal abundante no organismo humano, participando de vários processos metabólicos, em especial do neurodesenvolvimento e da eritropoese. Porém, a sua fisiologia e a evolução do seu conteúdo corporal ainda não são amplamente conhecidas no período perinatal. A anemia e o atraso no desenvolvimento neuropsicomotor são complicações importantes de sua deficiência, continuando a ser um problema de saúde pública nos dias de hoje.

Considerando-se que as reservas de Fe ao nascimento dependem de sua passagem transplacentária, especialmente no terceiro trimestre gestacional, as situações nas quais esse transporte possa estar comprometido irão refletir em menores estoques ao nascimento e, consequentemente, em maior risco de deficiência pós-natal. Portanto, os RN PT e os com CIUR fazem parte de um grupo de risco de deficiência pós-natal de Fe.

Após o nascimento, esses RN deverão apresentar uma fase de crescimento acelerado na tentativa de alcançar um percentil mais elevado de crescimento, aproximando-se do apresentado pelo RN normal. Essa evolução acompanha-se de repercussões sobre o seu estado nutricional e hematológico, que poderão traduzir-se em deficiências específicas, como a de Fe.

O conhecimento do metabolismo do Fe e da evolução pós-natal de seu conteúdo corporal, nesses grupos de risco, faz-se necessário para que possam ser definidas suas necessidades de suplementação, evitando-se, assim, as complicações de sua deficiência em curto e longo prazo.

5.1 DISCUSSÃO DA CASUÍSTICA E MÉTODOS

5.1.1 Casuística

Neste estudo, definiu-se como grupo de referência (controle), o de RN T, com peso adequado para a idade gestacional e mantido em aleitamento materno exclusivo, sem outras intercorrências. Desta forma, excluiu-se fatores que pudessem interferir no metabolismo do Fe, como a oferta de Fe, prematuridade e distúrbios nutricionais intra e extrauterinos. Os grupos de risco foram constituídos pelos RN PT T e os RN com CIUR, sejam de T ou PT T, sob aleitamento materno exclusivo, para que se pudesse analisar a sua evolução hematológica nos primeiros meses de vida e de seus conteúdos de Fe.

Os critérios de exclusão foram elaborados para se eliminar fatores que pudessem provocar distúrbios da homeostase do Fe, tais como: as malformações e infecções congênitas; gemelaridade, que poderia alterar o fluxo placentário e levar à transfusão feto-fetal, além dos fetos competirem pelo mesmo espaço de desenvolvimento; asfixia perinatal, pela menor passagem placentária e maior consumo do Fe; os grandes para a idade gestacional e cujas necessidades nutricionais são diferentes; internação em UTIN com jejum prolongado, retardando a nutrição enteral e reposição de nutrientes; transfusões de hemocomponentes (concentrado de hemácias), elevando a quantidade de Fe total; coletas excessivas de exames, aumentando a espoliação de sangue e Fe; doenças hemolíticas, em que a hemólise poderia alterar a distribuição e concentração plasmática do Fe; infecções perinatais, que poderiam aumentar o consumo de Fe ou falsear as concentrações de marcadores do conteúdo do Fe, como a ferritina; uso de sulfato ferroso pela criança, aumentando os seus níveis séricos; uso de drogas e tabagismo materno, podendo levar ao regime de hipoxemia e alteração de vários processos metabólicos; e doenças ou complicações maternas que pudessem diminuir a absorção ou aumentar o consumo de Fe

como, por exemplo, desnutrição, doenças gastrointestinais e infecções. Outras patologias maternas, como as cardiopatias, pneumopatias, hipertensão arterial e diabetes, também poderiam levar à insuficiência placentária.

Um caso de gestante tabagista foi mantido, pois a mãe negou o tabagismo inicialmente e fumava esporadicamente (cinco cigarros por semana), fato que configurava um risco muito baixo de repercussões fetais.

Alguns casos com internações em UTIN também foram mantidos. Muitas vezes, não se tem ideia da evolução do RN logo ao nascimento. Como a coleta dos exames era feita em cordão umbilical para poupar o RN do procedimento, incluiu-se RN que evoluíam com desconforto respiratório, os quais, às vezes, eram transferidos para UTIN após poucos minutos de vida. Alguns evoluíam bem, com melhora rápida, sendo iniciado leite precocemente. Estes casos foram mantidos, considerando-se que não houve tempo suficiente e nem condições para alterações metabólicas do Fe.

Como o metabolismo do Fe não é completamente conhecido, a influência de doenças ou complicações maternas e do RN dificultariam a análise dos resultados. Desta forma, procurou-se excluir da casuística qualquer doença ou complicação materna ou do RN, independentemente do conhecimento da sua influência ou não sobre a homeostase do Fe.

No entanto, as mães com DHEG controladas com dieta ou com única medicação foram mantidas, pois esta é uma das principais causas de restrição do crescimento e prematuridade e aceitou-se que o fator patológico em questão, foi resolvido antes que repercussões significativas ao estado nutricional do feto tivessem ocorrido. O mesmo se atribuiu aos casos de infecção urinária. Optou-se por excluir gestantes com difícil controle pressórico na DHEG, necessitando de associações medicamentosas, pois o risco de interferência e a limitação na interpretação dos resultados seriam grandes.

Trata-se de um estudo de coorte, com seguimento clínico e laboratorial ao longo de dois meses, que permitiu a avaliação da evolução nutricional, do crescimento e hematológica durante este período e da relação do Fe, ferritina, CLFe e SatTf com o estado nutricional dos RN.

Todos RN da casuística mantiveram o aleitamento materno exclusivo até, pelo menos, os dois meses vida. Isso foi possível, graças ao trabalho integrado dos médicos, enfermeiras, fonoaudiólogas e lactaristas, estimulando o aleitamento materno nesse local. Os RN com baixo ganho ponderal tinham retornos semanais para acompanhamento do aleitamento e ganho de peso. Para aqueles menores de 1900g, que necessitavam mais da presença da mãe e que tinham tempo de internação mais prolongado, o Método Mãe-canguru foi oferecido, estimulando, ainda mais, a interação mãe-bebê e o aleitamento materno.

Algumas perdas de casos ocorreram ao longo do estudo, principalmente no grupo dos RN T sem CIUR. Estes RN eram acompanhados na Unidade Básica de Saúde da região, onde residiam e no Ambulatório do HMI para este acompanhamento. Por se tratar de RN T de baixo risco e já em atendimento em outro serviço, muitos faltavam às consultas, mesmo após reconvocação. Outras perdas ocorreram por falha na coleta de exames após três tentativas e a desautorização dos pais para novas tentativas, um caso de broncopneumonia, um de transfusão de concentrado de hemácias e extravio do material. Foram mantidos na casuística os casos em que houve falha na coleta de exames, e cujos pais autorizaram nova coleta num próximo retorno.

O material colhido no HMI era transportado até o ICR do HCFMUSP. Este transporte era feito pelo próprio pesquisador, uma vez que o serviço de transporte do HMI e serviços particulares de transporte não se responsabilizavam pelo transporte de materiais biológicos. Outro fator limitante para a coleta de exames era o horário de cadastramento no laboratório. Por se tratar de exames de rotina de protocolo de pesquisa, o

material coletado deveria ser entregue até o meio dia no laboratório de destino para que não houvesse risco de perda de materiais.

Por conseguinte, no início, a inclusão dos casos foi difícil até que o fluxograma de coleta e encaminhamento estivesse sincronizado.

Após o cadastramento dos exames, o sangue colhido em tubo sem anticoagulante era centrifugado e fracionado. Parte era destinada ao laboratório LIM 36, que o estocava para possíveis dosagens futuras. Outra parte era encaminhada à secção de bioquímica para dosagem dos marcadores do Fe.

Durante o desenvolvimento do estudo, os laboratórios foram submetidos a mudanças e, consequentemente, foi necessária uma reestruturação do fluxograma, encaminhamento dos exames e processamento do material.

Como a coleta do material e o transporte eram feitos pelo próprio pesquisador, atrelado à dependência do horário de entrada no laboratório, foi necessária a sua presença na hora do nascimento destas crianças, assim como com um mês e dois meses de vida no período da manhã, dificultando, ainda mais, a conclusão da casuística.

5.1.2 Métodos

5.1.2.1 Avaliação da Presença de Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR)

A avaliação do estado nutricional do RN e a história familiar, em especial da mãe, seriam a melhor forma de se determinar a presença da malnutrição, com maior risco de morbidade/mortalidade perinatal e de alteração na homeostase do Fe. A evolução ultrassonográfica fetal, desde o início da gestação, tem um papel fundamental para se determinar a desaceleração do crescimento intrauterino. Porém, estes dados são difíceis

de obter. Mesmo os dados maternos e familiares para avaliação nutricional são, por vezes, não confiáveis.

Considerou-se, portanto, o peso de nascimento localizado abaixo do percentil cinco da curva de Alexander[94], uma vez que esta curva não possui o percentil três, que corresponderia a dois desvios padrões da média, conforme o consenso do Conselho Internacional de Manejo dos RN Pequenos para a Idade Gestacional[103]. A avaliação antropométrica baseou-se nos indicadores mais utilizados: peso, comprimento e PC. Além destes, o IMC também foi calculado, por se considerar que tenha uma correlação com as medidas antropométricas e a pré-albumina, podendo ser um bom indicador do estado nutricional, além de ser idade dependente[104]. Como os RN apresentam um rápido ganho de peso, comprimento, PC e composição corporal nos primeiros meses de vida, utilizou-se o IMC como medida adicional para avaliação do crescimento pós-natal destas crianças.

5.2 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

5.2.1 Características da População Estudada

As características maternas analisadas (TABELA 1) foram idade materna, paridade, acompanhamento pré-natal ou não, doenças e/ou complicações gestacionais, uso de medicamentos e tipo de parto. Houve diferenças entre os grupos somente em relação a doenças e/ou complicações, mais frequentes nos grupos dos PT T (p<0,001), refletindo a presença de fatores que promovem a interrupção da gestação antes do termo e, consequentemente, o nascimento de RN PT T.

DHEG foi a mais frequente complicação gestacional, presente nos RN PT T, com ou sem CIUR, e T com CIUR em relação aos T sem CIUR (p=0,047). O trabalho de parto prematuro, por ser uma complicação que

provoca prematuridade, apresentou-se somente nos grupos dos PT T (p<0,001), como esperado.

A presença de oligoâmnio pode relacionar-se com o sofrimento fetal e gestação de risco, considerando-se a sua interrupção e, consequentemente, maior incidência de parto cesáreo em menor idade gestacional. Apesar dos RN PT T apresentarem maior frequência de doenças e/ou complicações, entre as quais amniorrexe e oligoâmnio, causas comuns de interrupção gestacional, a incidência de cesariana não apresentou diferenças de significância estatística entre os grupos (p=0,417).

Alguns fatores, como as gestantes adolescentes ou com mais de 40 anos, o não acompanhamento durante o pré-natal, a amniorrexe prematura ou prolongada, o uso de drogas ou o tabagismo e a primeira gestação, podem aumentar o risco de morbimortalidade perinatal, entre as quais, a asfixia perinatal, prematuridade, infecção congênita, tocotraumatismo, malformações congênitas e CIUR. O Ambulatório do HMI é um serviço de referência para gestantes com patologias no pré-natal, em especial, no acompanhamento de gestantes adolescentes. Porém, diferenças de significância estatística não foram encontradas entre os grupos em relação a estas características (TABELA 1), mostrando uma homogeneidade entre os grupos e que não acrescentava maior risco aos RN do grupo com CIUR. Isso ocorreu por se tentar, ao máximo, retirar as complicações perinatais normalmente relacionadas, à exceção da prematuridade tardia e CIUR, que são os objetivos deste estudo.

O acompanhamento pré-natal exerce grande impacto na morbimortalidade perinatal, pois propicia uma intervenção precoce em casos de complicações gestacionais, reduzindo o seu risco. No presente estudo, todas as pacientes foram acompanhadas no pré-natal, à exceção de uma gestante. A princípio evitou-se a inclusão destas pacientes por se desconhecer os riscos que acompanhavam a gestação e o risco do RN, como hipertensão gestacional, diabetes, infecções congênitas subclínicas,

risco infeccioso, entre outros. Optou-se por manter na casuística e aguardar a evolução para descartar alguma patologia. Como a evolução foi boa este caso foi mantido na casuística, sendo descartado: infecção perinatal, distúrbio metabólico, infecções congênitas com sorologias maternas negativas colhidas após o nascimento e obedecendo aos demais critérios de inclusão e exclusão.

A amniorrexe foi considerada, neste estudo, somente nos casos em que se caracterizava como risco infeccioso, ou seja, perda de líquido amniótico em PT T em trabalho de parto, independente do tempo de rotura, e maior que 12 horas nos RN T. Isso porque é um fator que representa risco de infecção, sendo necessário descartar-se a infecção ou tratá-la, além da possível influência de processo inflamatório e infeccioso sobre os níveis de ferritina, Fe, capacitação de ligação do Fe e SatTf[9,2].

O oligoâmnio, muitas vezes, acompanha a rotura prolongada das membranas amnióticas. Porém, observou-se que somente em um caso esteve associado à amniorrexe. O oligoâmnio esteve presente somente nos grupos dos PT T. A ultrassonografia de vias urinárias foi realizada para se descartar malformação de vias urinárias, tendo sido normal em todos os casos.

O CIUR é descrito como presente em 96% dos casos de oligoâmnio[105], o que mostra uma grande relação entre a existência de oligoâmnio e o de CIUR. Neste estudo, 4 dos 6 casos de oligoâmnio eram do grupo com CIUR, o que correspondeu a 66,67%. Todos os casos de oligoâmnio no grupo com CIUR foram associados à DHEG, uma causa materna para oligoâmnio[106]. Dentre os PT T sem CIUR, um estava associado à amniorrexe prolongada.

Verificou-se o a presença do SFA somente nos grupos com CIUR (p=0,027), que pode ser considerado fator de risco para o sofrimento fetal, além da prematuridade, como fator adicional.

Apesar da associação da DHEG com CIUR, os RN foram mantidos na casuística, pois os diagnósticos basearam-se em medidas pressóricas isoladas, controladas com dieta ou metildopa e sem a necessidade de associação de medicamentos, sugerindo um controle pressórico que não afetou o metabolismo do Fe.

Quanto às características dos RN (TABELA 2), foram analisadas: distribuição por sexo, ausência de asfixia perinatal, peso de nascimento, comprimento, PC, IMC e idade gestacional ao nascimento.

A idade gestacional ao nascimento foi diferente entre os grupos dos PT T e dos T (p<0,001), mas sem diferenças entre os grupos PT T, sendo 35,67±0,92 nos PT T sem CIUR e 35,35±0,96 nos PT T com CIUR, e entre os grupos de T, sendo 39,75±1,01 nos T sem CIUR e 39,14±0,79 nos T com CIUR, como desejável pelo desenho de estudo. Os valores encontrados nos RN PT T estavam dentro dos limites da definição de prematuridade tardia, isto é, aqueles com a idade gestacional entre 34 semanas e 36 semanas e 6 dias[62,97], assim como nos RN T, definidos como aqueles com a idade gestacional entre 37 semanas e 41 semanas e 6 dias[96].

Ainda em relação à idade gestacional, os RN PT T retornaram com um mês e dois meses de vida. Desejava-se que o primeiro retorno fosse com idade gestacional corrigida de termo, o mais próximo da data esperada para o nascimento (com 40 semanas). Neste estudo os RN PT T com CIUR e os sem CIUR retornaram com 39,98±0,95 semanas e 39,77±1,30 semanas, respectivamente. Por sua vez, esperava-se que as crianças tivessem um mês de vida PT no segundo retorno, isto é, uma média de 44 semanas. Este achado confirmou-se como se apresenta na TABELA 2 (44,53±1,11 semanas no grupo PT T sem CIUR e 44,33±1,05 no grupo PT T com CIUR). As idades cronológicas não foram diferentes entre os grupos em nenhum destes retornos, mostrando uma equiparação das idades nos momentos das coletas de exames.

Quanto ao gênero, houve maior frequência do masculino no grupo PT T sem CIUR e menor no grupo T com CIUR (p=0,037). Este resultado não era esperado, apesar da inclusão dos casos não ter sido sequencial, conforme o nascimento dos RN, considerando-se que a sua inclusão deveria obedecer a uma periodicidade e sempre pela manhã. Os motivos que justificariam esta diferença poderiam ser a presença de muitas perdas e a probabilidade de que a inclusão não tivesse sido tão periódica, uma vez que nem toda semana, pela manhã, nasceram prematuros ou RN com CIUR.

Quanto ao Apgar, todos os RN obtiveram índices acima de três no primeiro minuto e superior a seis no quinto minuto, isto é, excluindo os RN de maior risco para asfixia perinatal, que poderiam apresentar consumo mais elevado das reservas de Fe.

Todas as medidas antropométricas (peso, comprimento, PC) e o IMC diferiram entre os grupos ao nascimento de forma semelhante (p<0,001), sendo maiores nos RN T sem CIUR, menores nos RN PT T com CIUR e, de forma intermediária, em relação a estes outros dois grupos e semelhantes entre si, nos PT T sem CIUR e T com CIUR (TABELAS 3, 4, 5 e 6). Este achado mostrou que o CIUR nos RN T era tão importante que aproximava este grupo às características dos RN PT T sem CIUR.

As intercorrências mais frequentes foram: Infecção de Vias Aéreas Superiores (IVAS), Desconforto Respiratório Adaptativo (DRA), Síndrome do Pulmão Úmido (SPU) e Icterícia do RN (TABELA 2). A IVAS esteve presente em todos os grupos e somente durante o inverno. Como estes quadros foram frustros e sem complicações, em que as crianças mantiveram o aleitamento e bom ganho de peso, além da ausência de qualquer sinal infeccioso nos retornos, optou-se por mantê-los na casuística.

Muitas das informações foram baseadas nas anotações em prontuário ou Caderneta de Saúde da Criança, fornecida pelo Ministério da Saúde a todos os RN provenientes de maternidades públicas. Muitos dos RN receberam alta antes que pudessem ser reavaliados nas enfermarias e,

portanto, as informações obtidas foram as constantes no prontuário. Por este motivo, talvez, a incidência de icterícia entre os grupos tenha sido menor que a esperada.

O peso, comprimento, PC e IMC (TABELAS 3, 4, 5 e 6) evoluíram com aumento de suas medidas ao longo do estudo ($p<0,001$) e as diferenças com significância estatística entre os grupos em todos os momentos de estudo ($p<0,001$), sendo os valores menores nos RN PT T com CIUR, maiores nos RN T sem CIUR e, de forma intermediária e semelhante, entre nos RN T com CIUR e RN PT T sem CIUR. Esta evolução mostrou que todos os RN apresentaram crescimento celular ao longo do tempo e, comparativamente, com as mesmas diferenças entre os grupos, isto é, mantiveram as diferenças existentes entre si desde o nascimento. Estas diferenças eram esperadas, uma vez que a presença de restrição do crescimento intrauterino implica em menor crescimento fetal e, portanto, menor ganho de peso e comprimento inicialmente e do PC mais tardiamente. Entretanto, avaliando-se o ganho de peso proporcional ao peso de nascimento (variação relativa do peso entre dois meses e nascimento na TABELA 3), observou-se maior ganho nos grupos com CIUR ($p=0,002$), mostrando um ritmo de grande crescimento e, portanto, necessidades nutricionais especiais as quais, até o momento, o aleitamento materno parece suprir. Esta diferença de achado em relação às avaliações com um e dois meses de vidas pode ter ocorrido, pois os grupos com CIUR eram tão restritos que, apesar do grande ritmo de crescimento e proporcionalmente maior que os demais, não houve tempo hábil para a recuperação do peso, o *catch-up*.

O PC é o último parâmetro antropométrico que se modifica na presença de CIUR. Neste estudo, a média do PC nos grupos com CIUR foi menor que nos grupos sem CIUR ao longo dos dois meses ($p<0,001$), como se observa na TABELA 5, o que sugere possível restrição nutricional prolongada.

Ao analisar-se a variação do crescimento entre dois meses e nascimento, o ganho absoluto mostrou-se diferente entre os grupos somente em relação ao PC (p=0,001), em que o maior crescimento foi observado nos RN PT T com CIUR e o menor nos RN T sem CIUR.

No entanto, ao analisar-se o crescimento relativo, proporcional à medida inicial ao nascimento, diferenças entre os grupos foram observadas em relação ao peso, PC e IMC (TABELAS 3, 5 e 6). O aumento proporcional do peso foi maior nos RN com CIUR em relação aos RN T sem CIUR (p=0,002); do PC foi maior nos RN PT T com CIUR e menor nos RN T sem CIUR (p<0,001) e do IMC foi maior nos RN PT T com CIUR em relação aos RN sem CIUR (p=0,003), ou seja, o crescimento foi proporcionalmente maior nos RN PT T com CIUR em relação aos sem CIUR. Estas observações demonstram a necessidade de oferta nutricional específica para estes RN com CIUR, em especial os PT T, cujas reservas devem ser ainda mais limitadas, de forma a garantir o *catch-up* de crescimento pós-natal.

O IMC (TABELA 6), em especial, foi utilizado, também, para verificar se os grupos com CIUR realmente apresentavam limitação do crescimento. Para isso, comparou-se as médias obtidas dos IMC de cada grupo com a Curva de IMC de Brock, Falcão, Leone et al.[107], desenvolvida em RN com 29 a 41 semanas de idade gestacional. Verificou-se que os grupos com CIUR estavam abaixo do percentil três da Curva de IMC de Brock, Falcão, Leone et al. e os grupos sem CIUR, entre os percentis 50 e 75, validando o critério de seleção dos grupos com e sem CIUR, além do menor PC encontrado nestes mesmos grupos.

5.2.2 Eritrograma

A Hb evoluiu com redução de suas concentrações ao longo do tempo em todos os grupos estudados (p<0,001) (FIGURA 1), assim como foram encontradas diferenças entre os grupos ao nascimento (p=0,004) e

aos dois meses de vida (p<0,001), como consta na TABELA 7. O que chama a atenção nesta evolução é que todos os grupos tiveram reduções muito significantes, sendo que as médias atingiram níveis de anemia aos dois meses em todos os grupos.

Em relação às diferenças entre os grupos, as concentrações de hemoglobina foram maiores nos grupos com CIUR, seja PT T ou de T, e menores nos RN sem CIUR ao nascimento. Os RN com CIUR poderiam estar respondendo a uma possível hipoxemia intrauterina, com aumento das concentrações de Hb, na tentativa de compensar esta situação. No entanto, com um mês de vida, as concentrações de Hb eram semelhantes entre os grupos (p=0,161) e, com dois meses de vida, esta situação inverteu-se, sendo as concentrações de Hb menores nos PT T e nos RN com CIUR e maiores nos T sem CIUR (p<0,001). Este fato mostra que as reduções das concentrações de Hb foram mais importantes nos PT T e naqueles com CIUR, como pode ser comprovado pelas variações absolutas das concentrações de Hb entre dois meses e nascimento, em que a variação foi maior no PT T com CIUR e menor no T sem CIUR (p<0,001). Quando analisada a variação relativa, isto se torna mais evidente, mostrando que foi maior no PT T com CIUR em relação aos demais e, por sua vez, as variações do PT T sem CIUR e T com CIUR maiores que as do T sem CIUR (p<0,001), reforçando que os dois fatores somados, prematuridade e CIUR, podem exercer maior influência sobre a evolução hematológica destes RN, bem como sobre um possível risco de anemia a partir dos dois meses de vida.

De forma semelhante, o Ht (TABELA 8 e FIGURA 1) evoluiu com a redução de suas concentrações ao longo dos dois meses (p<0,001) e diferenças estiveram presentes ao nascimento (p=0,008) e com dois meses (p<0,001). Ao nascimento, as concentrações do Ht foram menores nos PT T sem CIUR e semelhantes entre os demais grupos. Com dois meses, maiores nos T sem CIUR e menores nos PT T com ou sem CIUR. Por outro lado, as variações das suas concentrações entre dois meses e nascimento foram

semelhantes entre os grupos, seja a variação absoluta (p=0,235) ou proporcional (p=0,145).

Estas diferenças de resultados entre a Hb e Ht, as quais, à princípio, caminham paralelamente, poderia ser explicada pelas diferenças de expansão de volume plasmático no período pós-natal entre os PT T com ou sem CIUR, em consequência a diferentes taxas de crescimento. Neste estudo houve um controle para evitar muitas coletas de sangue, de forma que a quantidade coletada fosse aproximadamente igual a todos e não interferisse nos resultados, e em pequenas quantidades, uma vez que no Laboratório da Maternidade Interlagos utiliza-se de microtécnica para a realização dos exames em RN.

Os Ret (TABELA 9) evoluíram com alterações em suas concentrações ao longo dos dois meses, reduzindo-se no primeiro mês e aumentando no segundo mês de vida em todos os grupos (p<0,001). Diferenças entre os grupos também foram observadas em todos os momentos estudados (p≤0,001), sendo maiores nos PT T sem CIUR em relação aos demais ao nascimento e maiores nos PT T em relação aos de T, seja com ou sem CIUR, com um ou dois meses de vida. Este comportamento mostra a queda dos Ret no período neonatal, provavelmente, em resposta à maior concentração e saturação de oxigênio extrauterina, estado de policitemia, queda da Hb fetal e aumento da do tipo adulto e redução da produção de EPO, pelo regime de hiperoxia[23,21]. Com a redução da Hb e, provavelmente, elevação das concentrações de EPO, a medula é estimulada à produção de glóbulos vermelhos e aumento dos Ret no segundo mês de vida. Estas variações foram diferentes entre os grupos, sendo que foi menor nos PT T com CIUR em relação ao PT T sem CIUR (p=0,001), quando avaliada a variação absoluta, e com todos os demais grupos (p=0,001), quando avaliada a variação relativa. Como os PT T com CIUR, além de terem vivido em provável regime de hipoxemia, apresentam maior queda da Hb (TABELA 7), devem apresentar, também, maior redução

da oxigenação, com estimulação para a produção de EPO. Consequentemente, revelam menor variação absoluta e relativa dos Ret.

O VCM, HCM e RDW (TABELA 10, 11 e 12) evoluíram com redução de suas concentrações ao longo do tempo, com significância estatística (p<0,001). Porém, comportaram-se diferentemente nas análises de diferença entre os grupos.

O VCM (TABELA 10) apresentou diferenças entre os grupos somente ao nascimento, sendo maior nos T sem CIUR em relação aos demais grupos (p<0,001). Diferenças também foram encontradas quando analisadas as variações absolutas e relativas entre dois meses e nascimento, sendo que as variações mais elevadas foram observadas nos T sem CIUR. Em parte, isto pode ocorrer pelo grupo dos T sem CIUR manifestarem menores variações das concentrações de Hb e maiores concentrações de Ht com dois meses de vida em relação aos demais grupos.

No HCM (TABELA 11) não foram observadas, nem diferenças de suas concentrações entre os grupos em nenhum momento do estudo, nem das variações de HCM entre dois meses e nascimento.

O RDW (TABELA 12) foi diferente entre os grupos em todos os momentos estudados, de forma que as concentrações de RDW foram maiores nos PT T com CIUR que nos grupos sem CIUR ao nascimento (p=0,024) e maiores em relação aos demais grupos com um e dois meses de vida (p<0,001). Não foram encontradas diferenças das variações absolutas ou relativas entre os grupos.

5.2.3 Conteúdo Corporal de Ferro (Fe)

Os marcadores das reservas de Fe estudados (CLFe, Fe sérico, ferritina e SatTf) evoluíram com modificações de suas concentrações ao longo do tempo (p<0,001).

A CLFe (TABELA 13 e FIGURA 2) evoluiu com modificações de seus níveis durante os dois meses de vida (p<0,001) em todos os grupos estudados. Os seus níveis diferiram entre os grupos ao nascimento (p<0,001) e com um mês de vida (p=0,008), sendo que foram maiores nos T sem CIUR, menores nos PT T sem CIUR e, de forma semelhante e intermediária, nos grupos com CIUR, PT T e T ao nascimento. Com um mês de vida, foram maiores nos T sem CIUR em relação aos demais grupos. A variação dos níveis da CLFe diferiu entre os grupos somente quando analisadas as variações relativas, sendo maiores nos PT T sem CIUR em relação aos T com ou sem CIUR (p=0,047).

Os valores da CLFe encontrados foram menores que 250 a 390µg/dl[108], à exceção dos RN T sem CIUR, ao nascimento e dentro destes valores de referência com um e dois meses de vida, mostrando elevação dos níveis ao longo do tempo. É descrito que seus níveis aumentam na deficiência de Fe e diminuem nos processos inflamatórios[2]. Neste estudo os quadros infecciosos e inflamatórios foram descartados por avaliações clínicas e laboratoriais, quando indicados. É possível que o aumento de seus níveis entre um e dois meses indique o início de uma deficiência de Fe, que seria maior nos PT T.

O Fe sérico (TABELA 14) também diferiu entre os grupos ao nascimento (p<0,001) e com um mês de vida (p=0,007), sendo maior nos T sem CIUR em relação aos demais grupos ao nascimento e menor nos PT T com CIUR que os T com ou sem CIUR com um mês de vida. As variações absolutas e relativas dos níveis de Fe sérico foram diferentes entre os grupos. Quando analisadas as variações absolutas, foram maiores nos T sem CIUR que nos demais grupos (p<0,001). Quando avaliadas as variações relativas, foram maiores nos PT T com ou sem CIUR e menores nos T sem CIUR (p=0,003).

O Fe sérico evoluiu com aumento até um mês, seguido de redução de seus níveis com dois meses nos grupos PT T e nos T com CIUR (TABELA

14 e FIGURA 2). Já nos RN T sem CIUR, reduziram-se no decorrer dos dois meses. Esta oscilação dos níveis de Fe sérico e variações entre os grupos são difíceis de serem interpretadas, pois o Fe sérico reflete pouco o conteúdo corporal, porém, deve ter influência sobre o Fe liberado da lise das hemácias, que é estocado para uso futuro[109].

A ferritina (TABELA 15) atingiu níveis menores aos dois meses de vida em relação aos do nascimento em todos os grupos, tendo sido contínua esta redução nos T com CIUR (p<0,001). Não foram encontradas diferenças entre os grupos em nenhum momento do estudo, assim como nas avaliações das variações absolutas e relativas da ferritina, sugerindo um comportamento semelhante aos dos estoques de Fe entre os grupos, não tendo sofrido influência da prematuridade ou CIUR.

Por outro lado, a redução observada de seus níveis não está de acordo com o esperado, pois a redução fisiológica da Hb, neste período, deve contribuir para maior oferta de Fe aos estoques e a ferritina, assim, esperava-se que aumentasse. Embora, aos dois meses, os níveis absolutos não sinalizem uma deficiência de Fe, o seu comportamento poderia indicar uma evolução para a deficiência de Fe, em especial nos grupos PT T e nos com CIUR, por terem, provavelmente, menores estoques de Fe, em consequência de seu nascimento durante o terceiro trimestre de gestação, quando ocorre o maior transporte placentário de nutrientes.

É descrito que a ferritina sérica de RN com CIUR são mais baixas ao nascimento [110,92], da mesma forma que as concentrações de ferritina no RN PT são menores que no RN T[53]. Porém, estas diferenças não foram encontradas neste estudo, mesmo com a seleção rigorosa do grupo com CIUR. Os grupos com a restrição do crescimento, nos referidos estudos, foram selecionados a partir da classificação de pequenos para a idade gestacional, sendo que no estudo de Chockalingam, Murphy, Ophoven et al.[92], estes grupos eram compostos por mães com pré-eclâmpsia ou diabetes. Outro fator que poderia determinar esta diferença é o grande

desvio padrão encontrado da ferritina, cujos níveis oscilaram de valores muito altos (692µg/l) até valores muito baixos (15µg/l). A maior preocupação concentra-se nos valores baixos pelo risco de deficiência de Fe e suas repercussões. A este respeito, Siddappa, Rao, Long et al.[53] referiram que os estoques de Fe hepático estariam suficientemente baixos para comprometer o cérebro, quando os níveis de ferritina são inferiores a 35µg/l. No entanto, neste estudo, os que apresentaram níveis muito baixos ao nascimento ou com um mês de vida, evoluíram com o aumento de suas concentrações. Os que apresentaram concentrações muito baixas aos dois meses de vida foram tratados como deficiência de Fe. Estas crianças apresentavam VCM normais, Ret dentro da média da população estudada e SatTf menor que 15% na maioria dos casos e, alguns, abaixo de 12%. As crianças foram acompanhadas para se verificar a recuperação da Hb e ferritina e, em seguida, liberadas para acompanhamento somente no posto da Unidade Básica de Saúde do bairro.

Além disso, apesar da ferritina ser considerada o marcador mais específico dos estoques de Fe, sofre pequenas alterações somente quando os estoques estão esgotados[111], provavelmente porque seja o principal componente do estoque de Fe e esteja presente, principalmente, nas células reticuloendoteliais, do fígado, baço e na medula óssea. Pequenas concentrações são detectadas no plasma[89]. A necessidade de se encontrar um marcador mais sensível da redução do estoque de Fe, antes mesmo da supressão, é importante para que possa ser evitada a ocorrência de lesões permanentes pela deficiência de Fe.

É descrito que os níveis de ferritina menores que 12µg/l são fortes indicadores da deficiência de Fe, enquanto que níveis maiores que 100µg/l praticamente excluem a sua deficiência[112]. Neste estudo, todos os grupos apresentaram as médias de ferritina maiores que 100µg/l (ou ng/ml) em todos os momentos estudados. No entanto, o grupo dos RN PT T com CIUR apresentaram valores, aos dois meses, muito próximos de 100µg/l, talvez

sinalizando que os PT T com CIUR fossem o grupo com maior risco de estar desenvolvendo uma deficiência de Fe.

A SatTf (TABELA 14 e FIGURA 3) evoluiu com o aumento e posterior redução de suas concentrações em todos os grupos estudados, à exceção dos T sem CIUR, nos quais se reduziu ao longo dos dois meses (p<0,001). Já as suas concentrações diferiram entre os grupos ao nascimento, sendo maiores nos T sem CIUR que nos demais grupos (p<0,001). Quanto às suas variações absolutas e relativas, também diferiram entre os grupos, sendo maior nos T sem CIUR, em relação aos demais grupos (p<0,001), quando analisadas as variações absolutas, e maiores nos PT T com CIUR com referência aos demais grupos, quando analisadas as variações relativas (p=0,001).

A SatTf é pouco específica para determinar as reservas de Fe; porém, níveis superiores a 20 a 25% excluiriam a deficiência de Fe[113]. Neste estudo, observou-se concentrações acima de 20% em todos os grupos e momentos estudados.

Somente os PT T com CIUR ao nascimento apresentaram concentrações de 19,79±13,57, embora tenham se elevaram em relação ao nascimento (p<0,001), embora tenham atingido níveis muito próximos de 20% aos dois meses. É importante enfatizar que aos dois meses os PTT, com e sem CIUR, bem como os RN T com CIUR, tinham níveis tendendo mais próximos a 20% que os RN T sem CIUR.

A análise destes últimos resultados em conjunto sugere uma tendência ao início ou uma deficiência de Fe nos PT T e T com CIUR, mais intensa nos PT T com CIUR aos dois meses de vida. Portanto, a prematuridade tardia e o CIUR poderiam ser considerados fatores de risco para deficiência de Fe, com risco de evolução para anemia.

5.2.4 Correlações da Hemoglobina (Hb), Ferritina e suas Relações com o Peso

Nas análises das correlações realizadas, a Hb e a ferritina correlacionaram-se apenas com o peso, como mostram os FIGURAS 4 a 10, sendo as correlações da Hb com peso mais fortes, presentes em todos os grupos estudados e com significância estatística (p<0,001). Este fato deve-se, provavelmente, à grande redução da Hb nestes dois primeiros meses de vida e ao rápido crescimento celular, tentando atender à nova demanda no período pós-natal.

Já a ferritina correlacionou-se de forma estatisticamente significante, apesar de fraca correlação, com o peso nos grupos PT T, sem e com CIUR, e a variação da ferritina com a variação do peso nos T sem CIUR. Esta fraca correlação da ferritina presente somente nos PT T pode ser explicada pela ainda presença de reservas de Fe e a maior variação de ganho de peso proporcional destes RN. Alguns RN com grandes reservas de ferritina, concentrações elevadas, interferem na análise das correlações, não mostrando boa correlação e significância. Porém, na evolução, com a redução das reservas e com o crescimento tentando o *catch-up,* estas correlações podem tornar-se mais presentes e fortes.

Por outro lado, a correlação negativa entre a variação do peso e a variação da ferritina em RN de T sem CIUR, sinaliza que, à medida que o peso aumenta, ocorre uma redução proporcional da ferritina. Esta poderia ocorrer por que, à medida que ocorre aumento do volume vascular em consequência ao crescimento, maior será a redução da concentração de Hb e maior o estímulo para intensificar a eritropoese, o que provoca uma redução dos estoques de Fe. Portanto, quem mais cresce, pode ter um maior risco de deficiência de Fe e até anemia, se não forem supridas suas necessidades a partir da dieta, no caso o aleitamento materno.

O melhor indicador antropométrico do conteúdo de Hb e ferritina nos primeiros dois meses de vida do RN talvez seja o peso, pela sua constante correlação, principalmente com a Hb e porque constitui a medida antropométrica que mais se altera quantitativamente nessa fase.

5.2.5 Risco de Anemia aos Dois Meses

A anemia é uma patologia ainda com elevada prevalência mundial, sendo estimada em 20% das crianças nos Estados Unidos da América[34]. e 60,9% no Brasil[114]. É definida como a concentração de Hb inferior ao percentil cinco para a idade[34]. ou dois desvios padrões da média de Hb para população normal para a mesma idade e gênero[115].

Huang, Yang, Cheng et al.[35] determinaram a deficiência de Fe como níveis de ferritina inferiores a 12µg/l, associados a concentrações de SatTf menores que 10%, enquanto que a anemia por deficiência de Fe tem estes valores somados à redução da Hb.

A anemia é uma complicação da deficiência de Fe e está presente quando os seus estoques já estão depletados. Até então, ocorre um desvio da utilização do Fe para a eritropoese e os metabolismos vitais. Nos RN o mecanismo é diferente, pois a Hb reduz-se independentemente das reservas de Fe, o que torna mais difícil a sua avaliação e tratamento.

Neste estudo, definiu-se anemia quando os níveis de Hb foram inferiores a 10,5g/dl[116,117], cujos valores foram encontrados aos dois meses de vida em todos os grupos de RN estudados. A respectiva frequência foi de 66,67% nos PT T sem CIUR, 90,50% nos PT T com CIUR, 42,10% nos T sem CIUR e 90% nos T com CIUR (FIGURAS 11 e 12), cuja anemia foi mais importante nos grupos com CIUR, independente se de T ou PT T, mostrando maior influência do CIUR no desenvolvimento da anemia aos dois meses de vida.

A avaliação da concentração de Hb mostrou maiores níveis ao nascimento e maiores reduções nos grupos com CIUR, de forma que, com dois meses, seus níveis eram mais baixos que os demais grupos. Portanto, a evolução da Hb nesta fase dependeu, também, de outros fatores. Provavelmente, o estresse do regime de restrição intrautero nestes grupos pudesse causar modificações metabólicas com maior atividade de seus mecanismos e consumo de reservas, aumentando o risco de deficiência de Fe e anemia. Como visto nas TABELAS 3, 5 e 6, o crescimento destes RN foi acelerado e suas medidas, ao nascimento, proporcionalmente superior aos demais grupos, na tentativa de recuperar o canal de crescimento para um percentil mais elevado, podendo constituir um fator aditivo ao maior risco de anemia aos dois meses de vida.

As análises de Regressões Múltiplas, para se verificar os fatores de risco em relação à Hb aos dois meses (FIGURA 14), mostraram que o RN T sem CIUR e níveis de Hb ao nascimento constituíram fatores de proteção, ou seja, ser RN T sem CIUR e/ou possuir maior concentração de hemoglobina de nascimento apresenta níveis de Hb mais elevados aos dois meses. Por outro lado, ser RN PT T com CIUR constituiu fator de risco em relação à ocorrência de menores níveis de Hb aos dois meses. Estes resultados corroboraram o achado da maior redução de Hb ao longo do tempo nos PT T com CIUR e a possível presença de metabolismo de suas reservas diferente da dos demais grupos.

Outras análises de Regressões Múltiplas foram realizadas utilizando, também, o peso como variável independente (ANEXO I, FIGURAS 23_I e 24_I), em que se obteve significância (p<0,0001). No entanto, optou-se por retirá-la da análise, por sua colinearidade com o CIUR, que empregou o peso para a sua classificação, podendo levar ao erro padrão e por ter um *OD* muito próximo de um, o que propicia proteção muito próxima de um por cento

Os cálculos de *OR* foram feitos para se verificar o risco de anemia aos dois meses de vida entre os grupos T sem CIUR (grupo controle) com os T com CIUR, PT T com e PT T sem CIUR, e entre os PT T sem CIUR e PT T com CIUR (FIGURA 13). Os achados foram significantes entre os T sem CIUR e T com CIUR (p=0,0022; OR=12,37) e entre os T sem CIUR e PT T com CIUR (p=0,0019; OR=13,06).

Quando realizada a Regressão Binária Logística para analisar os fatores de risco para anemia aos dois meses (FIGURAS 15 e 16), obteve-se um resultado semelhante, em que os T e PT T sem CIUR constituíram fatores de proteção (p=0,0001 e p=0,0038, respectivamente) e, por consequência, os T e PT T com CIUR, seriam fatores de risco. Nesta análise, a Hb ao nascimento também mostrou ser um fator de proteção contra o desenvolvimento da anemia aos dois meses (p=0,0044), de forma que maiores Hb ao nascimento, têm menor risco de apresentar Hb inferior a 10,5 mg/dl aos dois meses. Dentre estes fatores, ser T sem CIUR apresentou maior fator efeito protetor (83,05%), seguido do PT T sem CIUR (56,82%) e Hb ao nascimento (16,65%).

Estes resultados mostraram o maior risco de desenvolvimento da anemia nos grupos com CIUR. Quando comparados os T sem CIUR com os PT T sem CIUR, o risco não foi significante (p=0,1300), revelando que a influência do CIUR foi maior que a da prematuridade no desenvolvimento da anemia e que a ausência de CIUR e maiores níveis de Hb ao nascimento representaram fatores de proteção ao surgimento da anemia, pelo menos nesta fase mais precoce. Estes achados reforçam os resultados anteriores encontrados da redução da Hb e as prováveis alterações metabólicas neste grupo de RN.

Este provável aumento da atividade metabólica, somado à maior taxa de crescimento e maior queda da Hb, poderia justificar, também, a tendência à redução das reservas de Fe neste grupo de RN. Talvez, uma avaliação mais em longo prazo tivesse mostrado esta tendência, uma proporção maior dos PT T sem CIUR com anemia e a posterior retomada da elevação da Hb.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados obtidos neste estudo mostram que:

01. As medidas antropométricas (peso, comprimento e PC) e o IMC aumentaram em todos os grupos de estudo. Foram observadas diferenças entre os grupos em todos os momentos analisados, sendo menores nos RN PT T com CIUR, maiores nos RN T sem CIUR e sem diferenças entre os RN PT T sem CIUR e T com CIUR. As variações relativas entre dois meses e nascimento foram mais importantes e presentes em relação ao peso, PC e IMC, sendo maiores nos grupos com CIUR e menores nos RN T sem CIUR para peso e PC e maiores nos PT T com CIUR e menores nos grupos sem CIUR para o IMC.

02. As concentrações de Hb e Ht reduziram-se ao longo do tempo. Diferenças entre os grupos foram observadas ao nascimento e com dois meses, cujos valores de Hb e Ht foram maiores nos grupos com CIUR e menores nos T sem CIUR ao nascimento e maiores nos T sem CIUR e menores nos PT com dois meses. As variações da Hb entre dois meses e nascimento foram maiores nos PT T com CIUR e menores nos T sem CIUR.

03. Os níveis de Ret reduziram-se entre o nascimento e um mês de vida, elevando-se, depois, até o segundo mês de vida em todos os grupos estudados. As diferenças encontradas entre os grupos evidenciaram valores maiores nos PT T sem CIUR ao nascimento e valores maiores nos PT T que nos T, independente da presença ou não do CIUR com um e dois meses de vida. As variações dos Ret entre dois meses e nascimento foram menores nos RN PT T com CIUR em relação aos PT T sem CIUR para as variações absolutas e menores que nos demais grupos para as variações relativas.

04. As concentrações de VCM e HCM reduziram-se em todos os grupos e diferenças foram encontradas somente no VCM ao nascimento, cujas concentrações foram maiores nos RN T sem CIUR que nos demais grupos, que se comportaram de forma semelhante. Por outro lado, a redução do VCM nos RN T sem CIUR foi mais acentuada que nos demais RN, que se comportaram de forma semelhante, sejam em seus valores absolutos ou relativos.

05. Houve redução análoga da concentração RDW em todos os grupos. As concentrações foram maiores nos PT T com CIUR e menores nos grupos sem CIUR ao nascimento e maiores nos RN PT T com CIUR que nos demais grupos com um e dois meses.

06. A concentração de CLFe elevou-se em todos os grupos. As concentrações foram maiores nos T sem CIUR, menores nos PT T sem CIUR e iguais nos grupos com CIUR ao nascimento e maiores nos grupos T sem CIUR que nos demais grupos com um mês de vida. As variações relativas foram maiores nos PT T sem CIUR que nos T.

07. O nível de Fe sérico elevou-se no primeiro mês e reduziu-se no segundo em todos os grupos à exceção do T sem CIUR, que se reduziu ao longo do tempo. Os níveis foram maiores nos RN T sem CIUR que nos demais grupos, que se comportaram de forma semelhante. Com um mês de vida, os níveis foram maiores nos grupos T que nos PT T com CIUR. Já o estudo da variação do Fe entre dois meses e nascimento detectou maior redução no grupo dos RN T sem CIUR que nos demais. As variações relativas foram menores nos T com CIUR e maiores nos PT T com e sem CIUR.

08. As concentrações de ferritina reduziram-se em todos os grupos. Diferenças não foram encontradas entre os grupos em nenhum momento do estudo.

09. As concentrações de SatTf elevaram-se no primeiro mês e reduziram-se no segundo mês de vida. Diferenças foram encontradas somente ao nascimento, sendo maiores nos T sem CIUR que nos demais grupos, que se comportaram de maneira semelhante. Já as suas variações absolutas foram maiores nos T sem CIUR que nos demais grupos e as variações relativas foram maiores nos PT T com CIUR em relação ao demais, que se comportaram de forma semelhante.

10. A Hb e o peso apresentaram correlação negativa em todos os grupos estudados.

11. Em RN PT T, com ou sem CIUR, observou-se correlação negativa entre a concentração de ferritina e o peso.

12. Em RN T sem CIUR, detectou-se correlação negativa entre a variação da ferritina e a variação do peso.

13. A anemia esteve presente aos dois meses em 90,5% dos PT T com CIUR e 90% dos T com CIUR.

14. O risco de anemia foi significante somente nos grupos com CIUR, T e PT T, enquanto o fator de risco em relação à menor Hb aos dois meses foi somente a prematuridade tardia com CIUR.

15. Ser T sem CIUR e a Hb de nascimento constituíram fatores protetores em relação à Hb aos dois meses. Já em relação à anemia aos dois meses, além de T sem CIUR e a Hb de nascimento, o PT T sem CIUR também constituiu fator de proteção.

O Fe tem influência em diversos processos metabólicos, principalmente do neurodesenvolvimento. A deficiência de Fe pode levar a alterações destes metabolismos com sequelas permanentes. Apesar desta importância, um marcador sensível e específico da real reserva de Fe e o metabolismo perinatal ainda não é bem conhecido. Uma de suas principais complicações é a anemia nos primeiros anos de vida, tendo, ainda, grande impacto na saúde pública mundial.

Algumas situações adversas intrauterinas com repercussões sobre o feto e RN, como a prematuridade e o CIUR, podem levar à perda desta homeostase, além de menores reservas de Fe.

Os resultados obtidos neste estudo mostram crescimento acelerado e diferente entre os grupos, assim como a redução dos valores hematológicos e modificações das reservas de Fe durante os dois meses de vida. Estas diferentes evoluções podem ter sido influenciadas pela prematuridade e CIUR, levando a diferentes utilizações do Fe para as compensações metabólicas vitais.

Também ficou evidente o maior risco de anemia aos dois meses em RN PT T com CIUR e T com CIUR, tendo as análises de regressão evidenciada a importância de ser PT T e com CIUR para maior risco deste distúrbio.

Estas evidências sinalizam a necessidade de que sejam revisadas as recomendações relativas a uma possível suplementação de Fe em RN PT T com CIUR em aleitamento materno exclusivo. Talvez o mesmo ocorra nos RN T com CIUR.

Estudos com associação de outros marcadores, como a hemoglobina reticulocitária e ReT, dosagem de EPO para determinar a sensibilização dos sensores à hipoxemia e evolução mais em longo prazo, poderão contribuir para melhor entendimento das necessidades e utilizações das reservas de Fe em RN de risco, submetidos ao aleitamento materno exclusivo.

CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

Os resultados obtidos sugerem que, em RN sob aleitamento materno exclusivo:

01. Os RN T e PT T, com e sem CIUR, cresceram em peso, comprimento e IMC durante os primeiros dois meses de vida, tendo os RN PT T sem CIUR e os T com CIUR apresentado comportamento semelhante e intermediário entre os demais grupos ao longo do tempo, com o maior ganho de peso observado nos grupos com CIUR e maior crescimento do PC e IMC nos PT T com CIUR.

02. Os indicadores hematológicos, Hb, Ht, VCM, HCM e RDW, reduziram-se evolutivamente em todos os grupos e as diferenças presentes entre os grupos ao nascimento foram se perdendo ao longo do tempo, mostrando uma evolução diferente das reservas de Fe ou de sua utilização.

03. Em RN T sem CIUR, os indicadores corporais de Fe comportaram-se de forma diferente dos demais grupos, apresentando redução do Fe sérico e da saturação de transferrina ao longo do tempo, sugerindo diferente utilização de suas reservas em relação aos RN com CIUR e PT T. Nos demais grupos, o Fe sérico e a saturação de transferrina elevaram-se no primeiro mês, reduzindo-se no segundo mês. Já a ferritina apresentou evolução semelhante entre os grupos.

04. A prematuridade tardia sem CIUR e a presença de CIUR nos RN T podem ter efeitos semelhantes sobre a evolução das reservas de Fe no período pós-natal, condicionando um risco intermediário

de sua deficiência em relação aos grupos PT T com CIUR e os T sem CIUR.

05. A presença de CIUR parece relacionar-se a menores estoques de Fe aos dois meses, tanto em RN de T quanto em RN PT T, provavelmente sinalizando maior risco de deficiência de Fe, que pode ser mais intensa nos PT T e/ou nos que ganham menos peso após o nascimento, quando em aleitamento materno exclusivo.

06. É provável que a adequação da oferta de Fe a partir do leite materno em RN de T sem CIUR dependerá das condições do aleitamento, que deverá ser suficiente para manter um padrão desejável de crescimento, conforme as condições de nascimento e evolutivas de cada recém-nascido.

07. RN com CIUR, especialmente os PTT, em aleitamento materno exclusivo, provavelmente constituem um grupo de risco para a ocorrência de anemia ferropriva precoce, necessitando de monitorização contínua das suas reservas nutritivas e oferta de Fe específicas.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

1. Solomons NW, Jacob RA. Studies on the bioavailability of zinc in humans: effects of heme and nonheme iron on the absorption of zinc. Am J Clin Nutr. 1981 Apr; 34(4):475-82

2. Paiva AA, Rondó PHC, Guerra-Shinohara EM. Parâmetros para avaliação do estado nutricional de ferro. Rev Saúde Publica. 2000 Ago; 34(4):421–6. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-89102000000400019&script=sci_arttext.

3. Beard JL. Why iron deficiency is important in infant development. J Nutr. 2008 Dec; 138(12):2534-6. Available from URL: http://jn.nutrition.org/content/138/12/2534.full.pdf.

4. Rao R, Georgieff MK. Perinatal aspects of iron metabolism. Acta Paediatr Suppl. 2002; 91(438):124-9.

5. Lozoff B, Georgieff MK. Iron deficiency and brain development. Semin Pediatr Neurol. 2006 Sep; 13(3):158-65.

6. Georgieff MK, Wobken JK, Welle J, Burdo JR, Connor JR. Identification and localization of divalent metal transporter-1 (DMT-1) in term human placenta. Placenta. 2000 Nov; 21(8):799-804.

7. Petry CD, Eaton MA, Wobken JD, Mills MM, Johnson DE, Georgieff MK. Iron deficiency of liver, heart, and brain in newborn infants of diabetic mothers. J Pediatr. 1992 Jul; 121(1):109-14.

8. Collard KJ. Iron homeostasis in the neonate. Pediatrics. 2009 Apr; 123(4):1208-16.

9. Zhu A, Kaneshiro M, Kaunitz JD. Evaluation and treatment of iron deficiency anemia: a gastroenterological perspective. Dig Dis Sci. 2010 Mar; 55(3):548-59.

10. Schneider BD, Leibold EA. Regulation of mammalian iron homeostasis. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2000 Jul; 3(4):267-73.

11. Rouault TA, Cooperman S. Brain iron metabolism. Semin Pediatr Neurol. 2006 Sep; 13(3):142-8.

12. Machado AA, Izumi C, De Freitas O. Bases Moleculares da Absorção do Ferro. Alim Nutr. 2005; 16(3):293-8. Available from URL: http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/alimentos/article/view/483/449.

13. Kumar A, Rai AK, Basu S, Dash D, Singh JS. Cord blood and breast milk iron status in maternal anemia. Pediatrics. 2008 Mar; 121(3):e673-7.

14. Baker RD, Greer FR; Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). Pediatrics. 2010 Nov; 126(5):1040-50.

15. dos Reis MC, Nakano AM, Silva IA, Gomes FA, Pereira MJ. Prevalence of anemia in children three to 12 months old in a health service in Ribeirão Preto, SP, Brazil. Rev Lat Am Enfermagem. 2010 Jul-Aug; 18(4):792-9.

16. Armony-Sivan R, Kaplan-Estrin M, Jacobson SW, Lozoff B. Iron-deficiency anemia in infancy and mother-infant interaction during feeding. J Dev Behav Pediatr. 2010 May; 31(4):326-32.

17. Bartzokis G, Tishler TA, Shin IS, Lu PH, Cummings JL. Brain ferritin iron as a risk factor for age at onset in neurodegenerative diseases. Ann N Y Acad Sci. 2004 Mar; 1012:224-36.

18. Zecca L, Youdim MB, Riederer P, Connor JR, Crichton RR. Iron, brain ageing and neurodegenerative disorders. Nat Rev Neurosci. 2004 Nov; 5(11):863-73.

19. Beard JL, Felt B, Schallert T, Burhans M, Connor JR, Georgieff MK. Moderate iron deficiency in infancy: biology and behavior in young rats. Behav Brain Res. 2006 Jun 30; 170(2):224-32.

20. Georgieff MK. Nutrition and the developing brain: nutrient priorities and measurement. Am J Clin Nutr. 2007 Feb; 85(2):614S-620S.

21. Finne PH, Halvorsen S. Regulation of erythropoiesis in the fetus and newborn. Arch Dis Child. 1972 Oct; 47(255):683-7.

22. Ohls RK. Developmental Erythropoesis. In: Polin RA, Fox WW, Abman SH, editors. Fetal and Neonatal Physiology. 3th ed Vol.1. Philadelphia: Saunders; 2004.

23. Aher S, Malwatkar K, Kadam S. Neonatal anemia. Semin Fetal Neonatal Med. 2008 Aug; 13(4):239-47.

24. Neelakantan S, Widness JA, Schmidt RL, Veng-Pedersen P. Erythropoietin pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis suggests

higher doses in treating neonatal anemia. Pediatr Int. 2009 Feb; 51(1):25-32.

25. Lindemann R. Erythropoiesis inhibiting factor (EIF). I. Fractionation and demonstration of urinary EIF. Br J Haematol. 1971 Dec; 21(6):623-31.

26. Moe PJ. Iron requirements in infancy. Longitudinal studies of iron requirements during the first year of life. Acta Paediatr Suppl. 1963; 150:Suppl150:1-67.

27. Stockman JA 3rd, Garcia JF, Oski FA. The anemia of prematurity. Factors governing the erythropoietin response. N Engl J Med. 1977 Mar 24; 296(12):647-50.

28. Rao R, Georgieff MK. Iron in fetal and neonatal nutrition. Semin Fetal Neonatal Med. 2007 Feb; 12(1):54-63.

29. Strauss RG. Anaemia of prematurity: pathophysiology and treatment. Blood Rev. 2010 Nov; 24(6):221-5.

30. dos Santos AM, Guinsburg R, Procianoy RS, Sadeck Ldos S, Netto AA, Rugolo LM, et al. Variability on red blood cell transfusion practices among Brazilian neonatal intensive care units. Transfusion. 2010 Jan; 50(1):150-9.

31. Santos AMN, Trindade CEP. Red Blood Cell Transfusions in the Neonate. NeoReviews. 2011 Jan; 1(12):13-9.

32. Miyashiro AM, Santos N, Guinsburg R, Kopelman BI, Peres Cde A, Taga MF, et al. Strict red blood cell transfusion guideline reduces the need for transfusions in very-low-birthweight infants in the first 4 weeks of life: a multicentre trial. Vox Sang. 2005 Feb; 88(2):107-13.

33. Rabe H, Reynolds G, Diaz-Rossello J. Early versus delayed umbilical cord clamping in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2004 Oct 18; (4):CD003248.

34. Janus J, Moerschel SK. Evaluation of anemia in children. Am Fam Physician. 2010 Jun 15; 81(12):1462-71.

35. Huang SC, Yang YJ, Cheng CN, Chen JS, Lin CH. The etiology and treatment outcome of iron deficiency and iron deficiency anemia in children. J Pediatr Hematol Oncol. 2010 May; 32(4):282-5

36. Berglund S, Westrup B, Domellöf M. Iron supplements reduce the risk of iron deficiency anemia in marginally low birth weight infants. Pediatrics. 2010 Oct;126(4):e874-83.

37. Lozoff B, De Andraca I, Castillo M, Smith JB, Walter T, Pino P. Behavioral and developmental effects of preventing iron-deficiency anemia in healthy full-term infants. Pediatrics. 2003 Oct; 112(4):846-54.

38. Domellöf M, Lönnerdal B, Abrams SA, Hernell O. Iron absorption in breast-fed infants: effects of age, iron status, iron supplements, and complementary foods. Am J Clin Nutr. 2002 Jul; 76(1):198-204.

39. Tomlinson M, Landman M. “It's not just about food”: mother-infant interaction and the wider context of nutrition. Matern Child Nutr. 2007 Oct; 3(4):292-302.

40. Lozoff B, Jimenez E, Hagen J, Mollen E, Wolf AW. Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. Pediatrics. 2000 Apr; 105(4):E51.

41. Lozoff B, Jimenez E, Wolf AW. Long-term developmental outcome of infants with iron deficiency. N Engl J Med. 1991 Sep 5; 325(10):687-94.

42. Shafir T, Angulo-Barroso R, Jing Y, Angelilli ML, Jacobson SW, Lozoff B. Iron deficiency and infant motor development. Early Hum Dev. 2008 Jul; 84(7):479-85.

43. Lozoff B, Jimenez E, Smith JB. Double burden of iron deficiency in infancy and low socioeconomic status: a longitudinal analysis of cognitive test scores to age 19 years. Arch Pediatr Adolesc Med. 2006 Nov; 160(11):1108-13. Available from URL: http://archpedi.ama-assn.org/cgi/reprint/160/11/1108.pdf.

44. Grantham-McGregor S, Ani C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. J Nutr. 2001 Feb; 131(2S-2):649S-666S; discussion 666S-668S.

45. Monga M, Walia V, Gandhi A, Chandra J, Sharma S. Effect of iron deficiency anemia on visual evoked potential of growing children. Brain Dev. 2010 Mar; 32(3):213-6.

46. Dallman PR, Siimes MA, Manies EC. Brain iron: persistent deficiency following short-term iron deprivation in the young rat. Br J Haematol. 1975 Oct; 31(2):209-15.

47. Felt BT, Beard JL, Schallert T, Shao J, Aldridge JW, Connor JR, Georgieff MK, Lozoff B. Persistent neurochemical and behavioral abnormalities in adulthood despite early iron supplementation for perinatal iron deficiency anemia in rats. Behav Brain Res. 2006 Aug 10; 171(2):261-70.

48. Jorgenson LA, Sun M, O'Connor M, Georgieff MK. Fetal iron deficiency disrupts the maturation of synaptic function and efficacy in area CA1 of the developing rat hippocampus. Hippocampus. 2005; 15(8):1094-102.

49. Dallman PR, Spirito RA. Brain iron in the rat: extremely slow turnover in normal rats may explain long-lasting effects of early iron deficiency. J Nutr. 1977 Jun; 107(6):1075-81.

50. Jain S, Narayan S, Chandra J, Sharma S, Jain S, Malhan P. Evaluation of serum transferrin receptor and sTfR ferritin indices in diagnosing and differentiating iron deficiency anemia from anemia of chronic disease. Indian J Pediatr. 2010 Feb; 77(2):179-83.

51. Brugnara C. Iron deficiency and erythropoiesis: new diagnostic approaches. Clin Chem. 2003 Oct;49(10):1573-8.

52. MacPhail AP, Charlton RW, Bothwell TH, Torrance JD. The relationship between maternal and infant iron status. Scand J Haematol. 1980 Aug; 25(2):141-50.

53. Siddappa AM, Rao R, Long JD, Widness JA, Georgieff MK. The assessment of newborn iron stores at birth: a review of the literature and standards for ferritin concentrations. Neonatology. 2007; 92(2):73-82.

54 Zimmermann MB. Methods to assess iron and iodine status. Br J Nutr. 2008 Jun; 99 Suppl 3:S2-9.

55 Lott DG, Zimmerman MB, Labbé RF, Kling PJ, Widness JA. Erythrocyte zinc protoporphyrin is elevated with prematurity and fetal hypoxemia. Pediatrics. 2005 Aug; 116(2):414-22.

56 Aulakh R, Sohi I, Singh T, Kakkar N. Red cell distribution width (RDW) in the diagnosis of iron deficiency with microcytic hypochromic anemia. Indian J Pediatr. 2009 Mar; 76(3):265-8. Available from URL: http://medind.nic.in/icb/t09/i3/icbt09i3p265.pdf.

57 Pasricha SR, Black J, Muthayya S, Shet A, Bhat V, Nagaraj S, et al. Determinants of anemia among young children in rural India. Pediatrics. 2010 Jul; 126(1):e140-9.

58 Mast AE, Blinder MA, Lu Q, Flax S, Dietzen DJ. Clinical utility of the reticulocyte hemoglobin content in the diagnosis of iron deficiency. Blood. 2002 Feb 15; 99(4):1489-91. Available from URL: http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/99/4/1489.full.pdf.

59 Brugnara C, Zurakowski D, DiCanzio J, Boyd T, Platt O. Reticulocyte hemoglobin content to diagnose iron deficiency in children. JAMA. 1999 Jun 16; 281(23):2225-30. Available from URL: http://jama.ama-assn.org/content/281/23/2225.full.pdf.

60 Wish JB. Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin saturation. Clin J Am Soc Nephrol. 2006 Sep; 1 Suppl 1:S4-8.

61 Engle WA. A recommendation for the definition of "late preterm" (near-term) and the birth weight-gestational age classification system. Semin Perinatol. 2006 Feb; 30(1):2-7.

62 Raju TN, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. Pediatrics. 2006 Sep; 118(3):1207-14. Available from URL: http://pediatrics.aappublications.org/content/118/3/1207.full.pdf+html.

63 McGowan JE, Alderdice FA, Holmes VA, Johnston L. Early childhood development of late-preterm infants: a systematic review. Pediatrics. 2011 Jun; 127(6):1111-24.

64 Talge NM, Holzman C, Wang J, Lucia V, Gardiner J, Breslau N. Late-preterm birth and its association with cognitive and socioemotional outcomes at 6 years of age. Pediatrics. 2010 Dec; 126(6):1124-31.

65 Silveira MF, Santos IS, Barros AJD, Matijasevich A, Barros FC, Victora CG. Aumento da prematuridade no Brasil: revisão de estudos de base populacional: [revisão]. Rev Saúde Pública. 2008 Out; 42(5):957-64. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rsp/v42n5/6786.pdf .

66 Leone CR, Tanuri C, Sadeck LSR, Brenel PAF, Matsuda NSG, Faria MR. Caracterização de recém-nascidos pré-termo tardios em maternidade de referência para risco da rede minicipal de saúde de São Paulo. In: XIX Congresso Brasileiro de Perinatologia; 2007 Nov 24-28, Fortaleza (CE). Anais [CD-ROM] v.1. 2007.

67 de Almeida MF, Guinsburg R, da Costa JO, Anchieta LM, Freire LM, Junior DC. Resuscitative procedures at birth in late preterm infants. J Perinatol. 2007 Dec; 27(12):761-5.

68 Kramer MS, Demissie K, Yang H, Platt RW, Sauvé R, Liston R. The contribution of mild and moderate preterm birth to infant mortality. Fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. JAMA. 2000 Aug 16; 284(7):843-9.

69 Escobar GJ, Clark RH, Greene JD. Short-term outcomes of infants born at 35 and 36 weeks gestation: we need to ask more questions. Semin Perinatol. 2006 Feb;30(1):28-33.

70 Tomashek KM, Shapiro-Mendoza CK, Weiss J, Kotelchuck M, Barfield W, Evans S, Naninni A, Declercq E. Early discharge among late preterm and term newborns and risk of neonatal morbidity. Semin Perinatol. 2006 Feb; 30(1):28-33. Semin Perinatol. 2006 Apr; 30(2):61-8.

71 McIntire DD, Leveno KJ. Neonatal mortality and morbidity rates in late preterm births compared with births at term. Obstet Gynecol. 2008 Jan; 111(1):35-41.

72 Shapiro-Mendoza CK, Tomashek KM, Kotelchuck M, Barfield W, Weiss J, Evans S. Risk factors for neonatal morbidity and mortality among "healthy," late preterm newborns. Semin Perinatol. 2006 Apr; 30(2):54-60.

73 Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, Catlin EA. Clinical outcomes of near-term infants. Pediatrics. 2004 Aug; 114(2):372-6.

74 Procianoy RS, Leone CR. PRORN - Programa de Atualização em Neonatologia. Ciclo 8. Módulo 3. Volume 1. 8ª ed. Porto Alegre: Artmed/Panamericana; 2011. p.149.

75 Jain L. Morbidity and mortality in late-preterm infants: more than just transient tachypneal. J Pediatr. 2007 Nov; 151(5):445-6.

76 Procianoy RS, Leone CR. Recém-nascido Pré-Termo Tardio: riscos e cuidados. PRORN - Programa de Atualização em Neonatologia. Ciclo 5. Módulo 4. Porto Alegre: Artmed/Panamericana; 2008.

77 Morse SB, Zheng H, Tang Y, Roth J. Early school-age outcomes of late preterm infants. Pediatrics. 2009 Apr; 123(4):e622-9.

78 Petrini JR, Dias T, McCormick MC, Massolo ML, Green NS, Escobar GJ. Increased risk of adverse neurological development for late preterm infants. J Pediatr. 2009 Feb; 154(2):169-76.

79 Gurka MJ, LoCasale-Crouch J, Blackman JA. Long-term cognition, achievement, socioemotional, and behavioral development of healthy late-preterm infants. Arch Pediatr Adolesc Med. 2010 Jun; 164(6):525-32.

80 Griffin I, Cooke RJ. Iron retention in preterm infants fed low iron intakes: a metabolic balance study. Early Hum Dev. 2010 Jul; 86 Suppl 1:49-53.

81 Kaur D, Peng J, Chinta SJ, Rajagopalan S, Di Monte DA, Cherny RA, Andersen JK. Increased murine neonatal iron intake results in Parkinson-like neurodegeneration with age. Neurobiol Aging. 2007 Jun; 28(6):907-13.

82 Pereira GR, Alves Filho N, Leone CR, Trindade Filho O. Metabolismo Perinatal do Ferro e Suplementação de Ferro em Recém-nascido. In: Nutrição do Recém-Nascido Pré-Termo. 4ª ed. Rio de Janeiro (RJ): Medbook; 2008. p. 127-40.

83 Chia CY, Leone CR. Eritropoetina Recombinante Humana na Anemia da Prematuridade. Pediatria (São Paulo). 1995; 17(4):174-90. Disponível em: http://www.pediatriasaopaulo.usp.br/upload/pdf/208.pdf.

84 Aher SM, Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jul 19; 3:CD004865.

85 Vamvakas EC, Strauss RG. Meta-analysis of controlled clinical trials studying the efficacy of rHuEPO in reducing blood transfusions in the anemia of prematurity. Transfusion. 2001 Mar; 41(3):406-15.

86 Strauss RG. Controversies in the management of the anemia of prematurity using single-donor red blood cell transfusions and/or recombinant human erythropoietin. Transfus Med Rev. 2006 Jan; 20(1):34-44.

87 Pollack RN, Divon MY. Intrauterine growth retardation: definition, classification, and etiology. Clin Obstet Gynecol. 1992 Mar; 35(1):99-107.

88 Ortigosa Rocha C, Bittar RE, Zugaib M. Neonatal outcomes of late-preterm birth associated or not with intrauterine growth restriction. Obstet Gynecol Int. 2010; 2010:231842.

89 Gluckman PD, Harding JE. The physiology and pathophysiology of intrauterine growth retardation. Horm Res. 1997; 48 Suppl 1:11-6.

90 Gluckman PD, Cutfield W, Harding JE, Milner D, Jensen E, Woodhall S. Metabolic consequences of intrauterine growth retardation. Acta Paediatr Suppl. 1996 Oct; 417:3-6; discussion 7.

91 Xita N, Tsatsoulis A. Fetal origins of the metabolic syndrome. Ann N Y Acad Sci. 2010 Sep; 1205:148-55.

92 Chockalingam UM, Murphy E, Ophoven JC, Weisdorf SA, Georgieff MK. Cord transferrin and ferritin values in newborn infants at risk for prenatal uteroplacental insufficiency and chronic hypoxia. J Pediatr. 1987 Aug; 111(2):283-6.

93 Georgieff MK, Petry CD, Wobken JD, Oyer CE. Liver and brain iron deficiency in newborn infants with bilateral renal agenesis (Potter's syndrome). Pediatr Pathol Lab Med. 1996 May-Jun; 16(3):509-19.

94 Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. Obstet Gynecol. 1996 Feb;87(2):163-8.

95 Zak B, Nalbandian RM, Williams LA, Cohen J. Determination of human erythrocyte zinc: hemoglobin ratios. Obstet Gynecol. 1996 Feb; 87(2):163-8. Clin Chim Acta. 1962 Sep; 7:634-8.

96 World Health Organization. The ICD-10 of mental and behavioural disorders. Diagnostic criteria for research; 1992. Available from URL: http://www.who.int/classifications/icd/en/GRNBOOK.pdf.

97 Whitehouse RC, Prasad AS, Rabbani PI, Cossack ZT. Zinc in plasma, neutrophils, lymphocytes, and erythrocytes as determined by flameless atomic absorption spectrophotometry. Clin Chem. 1982 Mar;28(3):475-80.

98 Darcie S, Leone CR, Calil VM, Prescinotti EP, Kahhale S, Zugaib M. Glycemia in newborns of hypertensive mothers according to maternal treatment. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo. 2004 Oct; 59(5):244-50.

99 Franzin CM, e Silva JL, Pereira BG, Marba ST, Morais SS, Amaral T, et al. [Brain-sparing effect: comparison of diagnostic indices] [Article in Portuguese]. Rev Bras Ginecol Obstet. 2010 Jan;32(1):11-8. Available from URL: http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v32n1/v32n1a03.pdf.

100 Francisco RPV, Nomura RMY, Miyadahira S, Zugaib M. Diástole zero ou reversa à dopplervelocimetria das artérias umbilicais [Artigo de Revisão]. Rev Assoc Med Bras. 2001 Jan-Mar;47(1):30-6.

101 Capurro H, Konichezky S, Fonseca D, Caldeyro-Barcia R. A simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. J Pediatr. 1978 Jul; 93(1):120-2.

102 Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. J Pediatr. 1991 Sep; 119(3):417-23.

103 Lee PA, Chernausek SD, Hokken-Koelega AC, Czernichow P; International Small for Gestational Age Advisory Boarl. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. Pediatrics. 2003 Jun; 111(6 Pt 1):1253-61.

104 Cardoso LEB, Falcão MC. Importância da avaliação nutricional de recém-nascidos pré-termo por meio de relações antropométricas. Rev Paul Pediatr. 2007 jun;25(2):135-41. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rpp/v25n2/a07v25n2.pdf.

105 Bittar RE, Ramos JLA, Leone CR. Crescimento fetal. In: Marcondes E, Vaz FAC, Ramos JLA, Okay Y, coordenadores. Pediatria básica. 9ª ed. São Paulo: Sarvier; 2002. v. 1. p. 255-265.

106 Yücesoy G, Ozkan S, Bodur H, Tan T, Calişkan E, Vural B, et al. Maternal and perinatal outcome in pregnancies complicated with hypertensive disorder of pregnancy: a seven year experience of a tertiary care center. Arch Gynecol Obstet. 2005 Nov;273(1):43-9.

107 Brock RS, Falcão MC, Leone C. Body mass index values for newborns according to gestational age. Nutr Hosp. 2008 Sep-Oct;23(5):487-92.

108 Worwood M. Iron deficiency anemia. In: Dacie SJV, Lewis SM, editors. Practical Haematology. Hong Kong: Churchil Livingstone: 1995. p. 437-77.

109 Davies IJ, Musa M, Dormandy TL. Measurements of plasma zinc. I. In health and disease. J Clin Pathol. 1968 May;21(3):359-63.

110 Hågå P. Plasma ferritin concentrations in preterm infants in cord blood and during the early anaemia of prematurity. Acta Paediatr Scand. 1980 Sep;69(5):637-41.

111 Guohua C, Jidi C. Effects of dietary zinc on free radical generation, lipid peroxidation, and superoxide dismutase in trained mice. Arch Biochem Biophys. 1991;291:147-53.

112 Brooks WA, Yunus M, Santosham M, Wahed MA, Nahar K, Yeasmin S, Black RE. Zinc for severe oneumonia in very young children: double-blind placebo-controlled trial. Lancet. 2004;363:1683-8.

113 Cook JD. Clinical evaluation of iron deficiency. Semin Hematol. 1982 Jan;19(1):6-18.

114 Hadler MC, Juliano Y, Sigulem DM. [Anemia in infancy: etiology and prevalence]. [Article in Portuguese]. J Pediatr (Rio J). 2002 Jul-Aug;78(4):321-6.

115 Stoltzfus RJ, Dreyfuss ML. Guidelines for the use of iron supplements to prevent and treat iron deficiency anemia. International Nutritional Anemia Consultative Group (INACG). Washington (USA): ILSI Press. 1998:1-39. Available from URL: http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/guidelines_for_Iron_supplementation.pdf.

116 Oski FA. Iron deficiency in infancy and childhood. N Engl J Med. 1993 Jul 15;329(3):190-3.

117 Domellöf M, Dewey KG, Lönnerdal B, Cohen RJ, Hernell O. The diagnostic criteria for iron deficiency in infants should be reevaluated. J Nutr. 2002 Dec;132(12):3680-6.

ANEXO A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE: .....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : M ❑ F ❑
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....
ENDEREÇO: ..... Nº: ..... APTO: .....
BAIRRO: ..... CIDADE: .....
CEP:..... TELEFONE: DDD ( ) .....

2. RESPONSÁVEL LEGAL: .....
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.): .....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M ❑ F ❑
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....
ENDEREÇO: ..... Nº: ..... APTO: .....
BAIRRO: ..... CIDADE: .....
CEP: ..... TELEFONE DDD( ): .....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA "EVOLUÇÃO HEMATOLÓGICA E DO CONTEÚDO DE FERRO EM RECÉM-NASCIDOS DE TERMO E PRÉ-TERMO LIMÍTROFES, COM E SEM CRESCIMENTO INTRA-UTERINO RESTRITO, DURANTE OS PRIMEIROS MESES DE VIDA"

PESQUISADOR: Renato Takeshi Yamada: .....
CARGO/FUNÇÃO: médico: ..... INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 66486
UNIDADE DO HCFMUSP: Berçário Anexo à Maternidade: .....

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO ❑ RISCO MÍNIMO ☒ RISCO MÉDIO ❑
RISCO BAIXO ❑ RISCO MAIOR ❑

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 meses .....

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

Como já foi falado, as crianças evoluem com anemia própria deles, durante os primeiros meses de vida. Seu filho poderá ser acompanhado para ver o crescimento e a detecção do desenvolvimento da anemia. As consultas serão com hora marcada, não necessitando esperar na fila. Durante o acompanhamento, a criança será examinada, pesada e medida para ver o crescimento. Será orientada a alimentação, a vacinação e os cuidados com as crianças. Serão checados os exames do pezinho ou outros exames colhidos antes da alta da criança. Serão colhidas amostras de sangue para o acompanhamento da anemia, com seringas e agulhas que usa uma vez só e joga fora (descartáveis), de uma veia da mão, e em pequena quantidade. No local da picada da agulha poderá sentir um pouco de dor e, às vezes poderá ficar uma pequena mancha roxa que depois de alguns dias desaparece. Se precisar, será fornecido o medicamento necessário e o tratamento será gratuito. Quando precisar de outros exames ou de passar com um especialista por qualquer outro problema, os exames serão pedidos e será feito um encaminhamento direto para o especialista. Se o(a) senhor(a) não quiser que seu filho(a) participe da pesquisa tem todo o direito de se recusar e ele(a) será acompanhado normalmente no posto de saúde. Caso comece na pesquisa e depois deseje desistir, não terá problemas. A criança será encaminhada para o posto de saúde para continuar o acompanhamento.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. Acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.

2. Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.

3. Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.

4. Disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

5. Viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Renato Takeshi Yamada – 3069 6395 / 6069 6081

Berçário Anexo à Maternidade – Instituto Central do Hosptial das Clínicas

---

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, ... de ..... de 2.....

Assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal	Assinatura do pesquisador (carimbo ou nome Legível)

ANEXO B

PROTOCOLO DE ATENDIMENTO - QUESTIONÁRIO

Protocolo de Atendimento

IDENTIFICAÇÃO: **REG:**

DADOS MATERNOS:

Idade:	G P A	TA:		TS:

Patologias maternas: _____

Tabagismo: ( ) não ( ) sim _____	Drogas: ( ) não ( ) sim _____

Pré-natal: ( ) não ( ) sim	Nº consultas:	Intercorrências: ( ) não ( ) sim

Intercorrências gestacionais: _____

Medicações: _____

Condições das mamas: _____

Dificuldades no aleitamento: _____

DADOS DO RN:

Data nascimento	Hora	Sexo	Cor	Apgar		CNS	IG definida
		( ) M ( ) F					

Parto	BR	Indicação
( ) N ( ) F ( ) C		

Antropometria:

	PESO (g)	COMPRIMENTO (cm)	PC (cm)
Ao nascimento			
1 mês de vida			
2 meses de vida			

Intercorrências:

	RETORNO		
	Data	Idade	
1 mês de vida			
2 meses de vida			

Diagnósticos: _____

ANEXO C. *CARACTERÍSTICAS MATERNAS NOS DIFERENTES GRUPOS*

TABELA 17C. Características Maternas dos Recém-Nascidos Pré-Termo Tardio (RN PT T), sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 1A).

CASO Nº	Idade (anos)	Paridades nº (G, P, A)	Doenças e/ou Complicações	Pré-Natal (sim/não)	Parto (N, C, F)
01	17	1, 0, 0	Oligoâmnio / TPP	S	N
02	21	2, 1, 0	TPP	S	N
03	29	4, 0, 3	TPP	S	C
04	24	1, 0, 0	Prurido (alergia) / TPP / Líquido amniótico meconial	S	C
05	20	2, 1, 0	TPP / Ansiedade	S	N
06	22	1, 0, 0	TPP	S	N
07	38	3, 2, 0	DHEG (metildopa)	S	C
08	30	4, 2, 1	1 Neomorto / TPP / Aminiorrexe (2 horas)	S	N
09	40	2, 1, 0	Litíase renal / Útero septado	S	C
10	17	1, 0, 0	TPP	S	N
11	20	1, 0, 0	TPP	S	N
12	40	6, 4, 1	Gastrite	S	C
13	40	5, 3, 1	DHEG	S	C
14	25	4, 3, 0	Tabagismo (5 cigarros/semana) / TPP	S	F
15	25	7, 2, 4	Cisto de ovário (laparotomia antes gestação) / TPP	S	N
16	22	1, 0, 0	DHEG	S	N
17	18	1, 0, 0	TPP / Aminiorrexe (2 horas)	S	N
18	16	1, 0, 0	TPP	S	N
19	41	4, 3, 0	TPP	S	C
20	24	1, 0, 0	TPP	S	N
21	22	1, 0, 0	TPP	S	N
22	29	3, 2, 0	-	S	C
23	20	2, 1, 0	TPP	S	N
24	17	1, 0, 0	TPP / Aminiorrexe (1 dia) / Oligoâmnio	S	C
25	25	1, 0, 0	TPP / Aminiorrexe (12 horas)	S	N

G, P, A = Gestação, Paridade, Aborto
N, C, F = Normal, Cesariana, Fórceps
DHEG = Doença Hipertensiva Específica da Gestação
TPP = Trabalho de Parto Prematuro

TABELA 18C. Características Maternas dos Recém-Nascidos Pré-Termo Tardio (RN PT T), com Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 1B).

CASO Nº	Idade (anos)	Paridades nº (G, P, A)	Doenças e/ou Complicações	Pré-Natal (sim/não)	Parto (N, C, F)
01	28	1, 0, 0	TPP	S	N
02	39	7, 4, 2	DHEG	S	C
03	19	1, 0, 0	ITU / TPP	S	N
04	31	4, 2, 1	DHEG / Oligoâmnio / SGB positivo	S	C
05	17	1, 0, 0	TPP	S	N
06	23	3, 2, 0	TPP	S	N
07	27	1, 0, 0	TPP	S	F
08	28	3, 2,0	SFA (liquido meconial)	S	C
09	28	4, 2, 1	TPP / Vulvovaginite	S	N
10	39	4, 3, 0	DHEG	S	C
11	33	1, 0, 0	DHEG	S	C
12	27	2, 1, 0	DHEG	S	C
13	27	5, 4, 0	DHEG / SFA	S	C
14	14	1, 0, 0	TPP	S	F
15	21	2, 1, 0	Aminiorrexe (20 dias)	S	C
16	19	5, 1, 3	DHEG / Oligoâmnio / SFA	S	C
17	36	5, 2, 2	TPP	S	N
18	18	1, 0, 0	DHEG	S	C
19	38	5, 4, 0	TPP	S	N
20	42	2, 1, 0	Edema Pulmonar	S	C
21	27	1, 0, 0	DHEG / Oligoâmnio	S	C
22	20	2, 0, 1	DHEG / Oligoâmnio	S	C
23	20	3, 2, 0	DHEG / SFA	S	C
24	16	1, 0, 0	TPP	S	N

DHEG = Doença Hipertensiva Específica da Gestação
G, P, A = Gestação, Paridade, Aborto
ITU = Infecção do Trato Urinário
N, C, F = Normal, Cesariana, Fórcep
SFA = Sofrimento Fetal Agudo (centralização da relação entre dopplervelocimetria da artéria cerebral média e artéria umbilical e/ou diástole zero)
SGB = *Streptococcus* do Grupo B
TPP = Trabalho de Parto Prematuro

TABELA 19C. Características Maternas dos RN T sem CIUR (Grupo 2A).

CASO Nº	Idade (anos)	Paridades nº (G, P, A)	Doenças e/ou Complicações	Pré-Natal (sim/não)	Parto (N, C, F)
01	43	2, 1, 0	Constipação Intestinal	S	N
02	14	1, 0, 0	ITU	S	N
03	20	1, 0, 0	-	S	N
04	31	2, 0, 1	-	S	C
05	16	1, 0, 0	-	S	C
06	21	1, 0, 0	-	S	N
07	34	6, 4, 1	Perfuração uterina por curetagem há 9 anos	S	N
08	25	1, 0, 0	-	S	N
09	15	1, 0, 0	Rinite	S	C
10	18	1, 0, 0	-	S	F
11	34	3, 2, 0	-	S	C
12	19	1, 0, 0	-	S	F
13	26	3, 2, 0	-	S	N
14	24	4, 3, 0	Lues tratada	S	C
15	18	1, 0, 0	-	S	C
16	21	2, 1, 0	-	S	N
17	26	1, 0, 0	-	S	N
18	29	4, 2, 0	Aminiorrexe com 3 meses de gestação (SIC)	S	C
19	17	1, 0, 0	-	S	C
20	24	3, 0, 2	-	S	F
21	29	3, 2, 0	-	S	C

G, P, A = Gestação, Paridade, Aborto
N, C, F = Normal, Cesariana, Fórcep
ITU = Infecção do Trato Urinário

TABELA 20C. Características Maternas dos RN T com CIUR (Grupo 2B).

CASO Nº	Idade (anos)	Paridades nº (G, P, A)	Doenças e/ou Complicações	Pré-Natal (sim/não)	Parto (N, C, F)
01	26	4, 2, 1	-	S	N
02	39	3, 2, 0	-	S	C
03	26	1, 0, 0	DHEG	S	N
04	20	2, 1, 0	ITU	S	C
05	27	2, 1, 0	DHEG	S	N
06	26	1, 0, 0	-	S	N
07	33	3, 2, 0	SGB positivo	S	F
08	42	3, 2, 0	-	S	C
09	32	1, 0, 0	-	S	N
10	29	4, 2, 1	DHEG	S	C
11	40	3, 2, 0	-	S	C
12	36	5, 2, 2	-	S	C
13	20	1, 0, 0	DHEG / SGB positivo	S	C
14	19	1, 0, 0	-	S	F
15	31	4, 2, 1	DHEG	S	C
16	17	2, 1, 0	-	S	C
17	22	2, 1, 0	-	S	N
18	36	10, 3, 6	DHEG / SFA	S	C
19	20	3, 2, 0	-	S	N
20	36	2, 1, 0	-	S	C
21	34	4, 3, 0	ITU	S	C
22	21	1, 0, 0	SGB positivo / ITU	S	C
23	22	1, 0, 0	-	S	C
24	17	1, 0, 0	-	S	N
25	29	3, 2, 0	-	S	N

DHEG = Doença Hipertensiva Específica da Gestação
G, P, A = Gestação, Paridade, Aborto
ITU = Infecção do Trato Urinário
N, C, F = Normal, Cesariana, Fórcep
SFA = Sofrimento Fetal Agudo (centralização da relação entre dopplervelocimetria da artéria cerebral média e artéria umbilical e/ou diástole zero)
SGB = *Streptococcus* do Grupo B

ANEXO D. *CARACTERÍSTICAS DOS RECÉM-NASCIDOS NOS DIFERENTES GRUPOS*

TABELA 21D. Características dos Recém-Nascidos Pré-Termo Tardio (RN PT T), sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 1A).

CASO Nº	Idade Gestacional (semanas)	Gênero	Apgar (1' / 5')	Evolução / Intercorrências	Retorno 1 mês (dias)	Retorno 2 meses (dias)
01	36,00	Feminino	8 / 9	Broncopneumonia com 50 dias de vida	31	-
02	35,43	Masculino	9 / 10	IVAS	30	61
03	36,00	Masculino	8 / 9	Dermatite atópica	31	63
04	36,71	Masculino	8 / 9	-	33	65
05	36,57	Masculino	7 / 9	SPU (2 dias com suporte de oxigênio 1 dia soro intravenoso)	30	63
06	35,43	Feminino	8 / 9	IVAS / Insucesso na coleta de sangue	29	57
07	35,14	Feminino	8 / 9	-	30	63
08	34,71	Masculino	9 / 10	Hemangioma plano em fronte	29	64
09	34,86	Masculino	9 / 9	Icterícia PT	33	-
10	36,71	Masculino	9 / 10	Baixo ganho ponderal	30	58
11	36,71	Masculino	9 / 10	-	33	65
12	36,43	Masculino	9 / 10	Baixo ganho ponderal, Icterícia PT	30	65
13	36,28	Feminino	8 / 9	Icterícia PT	29	64
14	34,14	Feminino	9 / 9	CIV mínimas sem repercussão hemodinâmica, Icterícia PT	30	65
15	36,28	Feminino	9 / 9	Monilíase oral	29	57
16	35,71	Feminino	9 / 10	Icterícia PT	30	65
17	34,14	Masculino	8 / 9	-	30	58
18	35,86	Masculino	9 / 10	-	28	56
19	36,57	Masculino	9 / 10	IVAS	29	64
20	36,43	Masculino	9 / 10	-	29	63
21	36,57	Masculino	7 / 9	Tremores / Hérnia umibilical	30	59
22	34,14	Feminino	6 / 8	-	33	61
23	36,14	Feminino	9 / 9	SPU / Icterícia do PT	35	-
24	34,28	Masculino	8 / 9	DRA	31	59
25	34,57	Masculino	8 / 8	DRA	29	-

CIV = Comunicações Interventriculares
DRA = Desconforto Respiratório Adaptativo
IVAS = Infecção das Vias Aéreas Superiores
PT = Pré-Termo
SPU = Síndrome do Pulmão Úmido

TABELA 22D. Características dos Recém-Nascidos Pré-Termo Tardio (RN PT T), com Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 1B).

CASO Nº	Idade Gestacional (semanas)	Gênero	Apgar (1' / 5')	Evolução / Intercorrências	Retorno 1 mês (dias)	Retorno 2 meses (dias)
01	34,14	Masculino	8 / 9	Recebeu transfusão com 2 meses	30	58
02	34,00	Masculino	8 / 9	-	31	65
03	36,00	Masculino	5 / 9	Monilíase perineal	35	59
04	34,71	Feminino	9 / 9	DRA / Icterícia PT	31	59
05	34,28	Masculino	8 / 9	-	36	64
06	34,43	Feminino	6 / 8	DRA	35	63
07	36,86	Masculino	8 / 9	-	36	64
08	36,00	Feminino	5 / 8	-	-	62
09	34,00	Feminino	8 / 9	-	33	62
10	35,28	Masculino	8 / 9	-	30	58
11	35,43	Masculino	5 / 8	-	29	68
12	36,43	Feminino	9 / 10	-	29	64
13	36,00	Feminino	6 / 8	Monilíase perineal	31	59
14	34,28	Feminino	7 / 8	-	34	-
15	36,43	Masculino	7 / 9	-	36	64
16	35,14	Masculino	8 / 9	-	32	-
17	36,14	Masculino	9 / 10	-	35	63
18	36,71	Feminino	8 / 9	-	29	64
19	36,57	Feminino	8 / 9	PCA mínimo sem repercussão	31	58
20	34,57	Masculino	5 / 7	-	29	61
21	35,00	Feminino	8 / 9	-	32	67
22	35,86	Feminino	9 / 10	Hemangioma cavernoso em tórax	34	62
23	34,28	Feminino	9 / 9	-	32	-
24	36,00	Feminino	9 / 9	-	31	59

DRA = Desconforto Respiratório Adaptativo
PT = Pré-Termo
PCA = Persistência do Canal Arterial

TABELA 23D. Características dos Recém-Nascidos de Termo (RN T), sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 2A).

CASO Nº	Idade Gestacional (semanas)	Gênero	Apgar (1' / 5')	Evolução / Intercorrências	Retorno 1 mês (dias)	Retorno 2 meses (dias)
01	39,14	Feminino	8 / 9	-	30	62
02	40,14	Feminino	9 / 9	-	30	62
03	40,14	Feminino	9 / 10	-	30	62
04	39,86	Feminino	9 / 9	Hemangioma plano em couro cabeludo	32	61
05	38,57	Masculino	9 / 9	-	32	61
06	41,14	Feminino	8 / 9	Monilíase perineal	30	61
07	39,14	Masculino	8 / 9	IVAS com 25 dias	35	62
08	41,71	Feminino	9 / 10	-	33	60
09	40,28	Masculino	9 / 10	Granuloma umbilical	31	62
10	38,43	Masculino	5 / 7	Cefalohematoma / Traço falciforme	30	62
11	38,71	Masculino	6 / 9	Protuberância occipitoparietal à direita	33	58
12	40,71	Masculino	7 / 8	-	28	60
13	40,57	Masculino	9 / 10	-	29	62
14	38,00	Feminino	8 / 9	Hérnia umibilical	29	62
15	41,00	Masculino	8 / 9	-	30	63
16	39,28	Masculino	9 / 10	Macrocrania	30	63
17	38,17	Feminino	8 / 9	-	31	59
18	39,86	Masculino	9 / 10	-	28	63
19	39,86	Feminino	8 / 9	-	27	62
20	40,14	Feminino	6 / 8	-	35	61
21	40,00	Masculino	9 / 10	-	28	60

TABELA 24D. Características dos Recém-Nascidos de Termo (RN T), com Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 2B).

CASO Nº	Idade Gestacional (semanas)	Gênero	Apgar (1' / 5')	Evolução / Intercorrências	Retorno 1 mês (dias)	Retorno 2 meses (dias)
01	34,14	Masculino	8 / 9	-	30	58
02	34,00	Masculino	8 / 9	IVAS	31	65
03	36,00	Masculino	5 / 9	-	35	59
04	34,71	Feminino	9 / 9	-	31	59
05	34,28	Masculino	8 / 9	-	36	64
06	34,43	Feminino	6 / 8	-	35	63
07	36,86	Masculino	8 / 9	Hérnia umbilical	36	64
08	36,00	Feminino	5 / 8	Dermatite seborreica	-	62
09	34,00	Feminino	8 / 9	-	33	62
10	35,28	Masculino	8 / 9	-	30	58
11	35,43	Masculino	5 / 8	-	29	68
12	36,43	Feminino	9 / 10	Pés tortos posturais / IF	29	64
13	36,00	Feminino	6 / 8	IF / Hipoglicemia	31	59
14	34,28	Feminino	7 / 8	-	34	-
15	36,43	Masculino	7 / 9	-	36	64
16	35,14	Masculino	8 / 9	-	32	-
17	36,14	Masculino	9 / 10	Conjuntivite ocular (com 1 semana)	35	63
18	36,71	Feminino	8 / 9	-	29	64
19	36,57	Feminino	8 / 9	-	31	58
20	34,57	Masculino	5 / 8	-	29	61
21	35,00	Feminino	8 / 9	IVAS	32	67
22	35,86	Feminino	9 / 10	-	34	62
23	34,28	Feminino	9 / 9	-	32	-
24	36,00	Feminino	9 / 9	-	31	59
25	34,14	Masculino	8 / 9	-	30	58

IVAS = Infecção das Vias Aéreas Superiores
IF = Icterícia Fisiológica

ANEXO E. *CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS DOS RECÉM-NASCIDOS NOS DIFERENTES GRUPOS*

TABELA 25E. Características antropométricas dos Recém-Nascidos Pré-Termo Tardio (RN PT T), sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 1A) ao nascimento.

CASO Nº	Peso (g)	Comprimento (cm)	Perímetro Cefálico(cm)	IMC
01	2790,00	47,00	31,00	12,63
02	2505,00	44,00	33,00	12,94
03	2430,00	46,00	33,00	11,48
04	2340,00	41,50	33,00	13,59
05	2990,00	49,00	34,00	12,45
06	2280,00	43,00	31,50	12,33
07	2370,00	44,50	33,00	11,97
08	2890,00	46,00	33,00	13,66
09	2330,00	44,50	32,50	11,77
10	3060,00	48,00	33,00	13,28
11	2580,00	46,00	32,00	12,19
12	2680,00	45,00	33,00	13,23
13	2520,00	45,50	33,50	12,17
14	2085,00	43,50	31,00	11,02
15	2470,00	45,00	33,00	12,20
16	2680,00	48,00	33,00	11,63
17	2230,00	43,00	32,00	12,06
18	3000,00	48,00	34,00	13,02
19	3340,00	47,00	35,00	15,12
20	3190,00	47,00	34,00	14,44
21	2510,00	45,50	33,00	12,12
22	2010,00	43,00	30,50	10,87
23	3115,00	47,00	34,00	14,10
24	2340,00	43,00	33,00	12,66
25	2340,00	47,00	32,00	10,59
Média	2603,00	45,48	32,80	12,54
DP	357,56	1,97	1,06	1,10

TABELA 26E. Características antropométricas dos Recém-Nascidos Pré-Termo Tardio (RN PT T), com Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 1B) ao nascimento.

CASO Nº	Peso (g)	Comprimento (cm)	Perímetro Cefálico(cm)	IMC
01	1695,00	42,00	31,00	9,61
02	1740,00	41,00	30,00	10,35
03	1970,00	44,00	32,00	10,18
04	1880,00	43,00	31,00	10,17
05	1805,00	41,00	29,50	10,74
06	1740,00	40,00	31,00	10,88
07	2320,00	43,00	32,00	12,55
08	1695,00	43,00	32,00	9,17
09	1450,00	38,00	28,00	10,04
10	1940,00	41,00	31,00	11,54
11	1820,00	44,00	32,50	9,40
12	2200,00	44,00	32,00	11,36
13	1410,00	40,50	29,00	8,60
14	1870,00	42,00	30,00	10,60
15	2230,00	44,50	32,00	11,26
16	1330,00	37,50	28,00	9,46
17	1910,00	42,00	31,00	10,83
18	1715,00	39,00	31,00	11,28
19	1980,00	41,00	31,00	11,78
20	1710,00	45,00	30,50	8,44
21	1630,00	40,00	30,00	10,19
22	1650,00	41,00	29,00	9,82
23	1540,00	40,00	28,00	9,63
24	2080,00	46,50	30,00	9,62
Média	1804,58	41,79	30,48	10,31
DP	251,69	2,23	1,36	1,01

TABELA 27E. Características antropométricas dos Recém-Nascidos de Termo (RN T), sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 2A) ao nascimento.

CASO Nº	Peso (g)	Comprimento (cm)	Perímetro Cefálico(cm)	IMC
01	3090,00	48,00	34,50	13,41
02	3400,00	49,50	35,50	13,88
03	3240,00	49,00	35,00	13,49
04	3090,00	48,00	34,00	13,41
05	3420,00	48,00	35,00	14,84
06	3450,00	49,00	35,00	14,37
07	3850,00	49,00	35,00	16,03
08	3930,00	49,50	35,00	16,04
09	3115,00	48,50	35,00	13,24
10	3790,00	49,50	34,00	15,47
11	3165,00	48,00	33,50	13,74
12	3900,00	50,50	35,00	15,29
13	3100,00	49,00	33,00	12,91
14	3435,00	46,00	34,00	16,23
15	3120,00	50,00	34,00	12,48
16	2980,00	49,00	34,00	12,41
17	2735,00	47,00	33,00	12,38
18	3430,00	48,00	34,50	14,89
19	3755,00	49,50	35,00	15,32
20	3660,00	49,00	35,00	15,24
21	3840,00	49,00	37,00	15,99
Média	3404,52	48,71	34,57	14,34
DP	347,75	1,02	0,90	1,30

TABELA 28E. Características antropométricas dos Recém-Nascidos de Termo (RN T), com Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 2B) ao nascimento.

CASO Nº	Peso (g)	Comprimento (cm)	Perímetro Cefálico(cm)	IMC
01	2470,00	45,00	32,00	12,20
02	2650,00	46,00	33,00	12,52
03	2510,00	46,00	33,00	11,86
04	2500,00	47,00	33,00	11,32
05	2720,00	46,50	33,00	12,58
06	2585,00	46,00	32,00	12,22
07	2570,00	47,00	33,00	11,63
08	2770,00	48,50	33,00	11,78
09	2365,00	44,50	31,00	11,94
10	2410,00	45,00	33,00	11,90
11	2690,00	48,00	34,00	11,68
12	2010,00	45,00	32,00	9,93
13	2140,00	45,00	32,00	10,57
14	2760,00	46,00	33,00	13,04
15	2340,00	44,5	32,00	11,82
16	2310,00	43,00	32,00	12,49
17	2600,00	46,00	32,00	12,29
18	2300,00	45,00	32,00	11,36
19	2590,00	48,00	33,00	11,24
20	2150,00	43,00	31,00	11,63
21	2695,00	44,50	35,00	13,61
22	2640,00	48,50	33,00	11,22
23	2710,00	46,00	33,50	12,81
24	2580,00	45,00	31,00	12,74
25	2680,00	47,00	37,00	12,13
Média	2509,80	45,84	32,74	11,94
DP	207,87	1,50	1,28	0,78

TABELA 29E. Características antropométricas dos Recém-Nascidos Pré-Termo Tardio (RN PT T), sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 1A) um mês de vida.

CASO Nº	Peso (g)	Comprimento (cm)	Perímetro Cefálico(cm)	IMC
01	3470,00	50,50	33,50	13,606510
02	3145,00	49,50	36,00	12,835420
03	3820,00	53,00	36,00	13,599150
04	2980,00	48,00	35,00	12,934030
05	3145,00	52,00	36,00	11,630920
06	3075,00	49,00	35,00	12,807160
07	3370,00	50,00	37,00	13,480000
08	3650,00	50,00	36,00	14,600000
09	3310,00	51,00	36,00	12,725870
10	-	-	-	-
11	3615,00	50,00	35,00	14,460000
12	2595,00	51,00	35,00	9,976932
13	3220,00	50,00	35,00	12,880000
14	2515,00	46,50	34,50	11,631400
15	3295,00	51,00	35,50	12,668200
16	2445,00	50,00	35,00	9,780000
17	2915,00	49,00	36,00	12,140770
18	3585,00	52,00	37,00	13,258140
19	4165,00	51,00	38,00	16,013070
20	3685,00	50,00	37,00	14,740000
21	3280,00	50,00	36,00	13,120000
22	2560,00	47,00	35,00	11,588950
23	4310,00	55,00	36,00	14,247930
24	2470,00	48,00	35,00	10,720490
25	2800,00	49,00	34,00	11,661810
Média	3225,83	50,10	35,60	12,800000
DP	514,09	1,85	1,02	1,500000

TABELA 30E. Características antropométricas dos Recém-Nascidos Pré-Termo Tardio (RN PT T), com Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 1B) um mês de vida.

CASO Nº	Peso (g)	Comprimento (cm)	Perímetro Cefálico(cm)	IMC
01	1900,00	44,00	33,00	9,814050
02	2040,00	46,00	34,00	9,640832
03	3225,00	50,00	35,00	12,900000
04	2470,00	48,00	35,00	10,720490
05	2740,00	46,00	35,00	12,948960
06	2190,00	45,00	35,00	10,814810
07	2725,00	49,00	35,00	11,349440
08	-	-	-	-
09	1660,00	41,00	31,50	9,875074
10	2340,00	44,00	34,00	12,086780
11	2295,00	46,00	36,00	10,845940
12	3300,00	50,00	36,00	13,200000
13	1810,00	42,00	32,50	10,260770
14	2510,00	47,00	35,00	11,362610
15	3100,00	51,00	35,50	11,918490
16	1760,00	43,50	32,00	9,301097
17	3215,00	50,00	35,00	12,860000
18	2115,00	43,00	34,00	11,438620
19	2120,00	46,00	33,00	10,018900
20	1880,00	45,00	33,00	9,283951
21	2020,00	43,00	33,50	10,924820
22	1850,00	44,00	33,00	9,555785
23	1980,00	45,00	33,00	9,777778
24	2460,00	46,00	33,00	11,625710
Média	2335,00	45,85	34,00	10,980000
DP	503,91	2,75	1,28	1,250000

TABELA 31E. Características antropométricas dos Recém-Nascidos de Termo (RN T), sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 2A) com um mês de vida.

CASO Nº	Peso (g)	Comprimento (cm)	Perímetro Cefálico(cm)	IMC
01	4260,00	53,00	38,50	15,16554
02	4465,00	54,00	37,00	15,31207
03	3830,00	53,00	37,00	13,63475
04	4085,00	54,00	38,00	14,00892
05	4785,00	55,00	37,00	15,81818
06	4085,00	55,00	38,00	13,50413
07	5655,00	58,00	38,00	16,81034
08	4815,00	56,00	38,00	15,35395
09	3995,00	53,00	38,00	14,22214
10	3765,00	52,50	38,00	13,65986
11	4395,00	53,50	37,00	15,35505
12	4525,00	55,00	39,00	14,95868
13	4045,00	54,50	36,00	13,61838
14	4100,00	53,00	38,00	14,59594
15	3770,00	54,00	37,00	12,92867
16	4400,00	54,00	39,00	15,08916
17	3680,00	49,50	36,00	15,01888
18	4410,00	53,00	36,50	15,69954
19	4775,00	54,00	38,00	16,37517
20	4110,00	54,00	36,00	14,09465
21	4470,00	54,00	39,00	15,32922
Média	4305,71	53,90	37,57	14,79000
DP	458,25	1,59	0,97	1,01000

TABELA 32E. Características antropométricas dos Recém-Nascidos de Termo (RN T), com Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 2B) com um mês de vida.

CASO Nº	Peso (g)	Comprimento (cm)	Perímetro Cefálico(cm)	IMC
01	3380,00	49,50	36,00	13,79451
02	4750,00	52,00	38,00	17,56657
03	3470,00	50,00	36,00	13,88000
04	3265,00	51,00	37,00	12,55286
05	3710,00	51,00	36,00	14,26374
06	3095,00	49,00	34,00	12,89046
07	4005,00	52,00	36,00	14,81139
08	3735,00	55,00	37,50	12,34711
09	3430,00	50,00	36,00	13,72000
10	3345,00	51,00	36,00	12,86044
11	3615,00	53,00	38,00	12,86935
12	2820,00	50,00	35,00	11,28000
13	3290,00	49,00	36,00	13,70262
14	3170,00	50,00	35,00	12,68000
15	3445,00	50,00	35,00	13,78000
16	2610,00	47,00	35,00	11,81530
17	3070,00	50,00	35,00	12,28000
18	2740,00	48,00	35,00	11,89236
19	3390,00	53,00	37,00	12,06835
20	2825,00	49,00	35,00	11,76593
21	3895,00	52,00	37,50	14,40459
22	3365,00	54,00	36,00	11,53978
23	2900,00	49,00	35,00	12,07830
24	3320,00	49,00	36,00	13,82757
25	4580,00	53,00	40,00	16,30473
Média	3408,80	50,66	36,12	13,24000
DP	514,76	1,94	1,33	1,49000

TABELA 33E. Características antropométricas dos Recém-Nascidos Pré-Termo Tardio (RN PT T), sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 1A) com dois meses de vida.

CASO Nº	Peso (g)	Comprimento (cm)	Perímetro Cefálico(cm)	IMC
01	-	-	-	-
02	4430,00	54,0	38,50	15,19204
03	5580,00	56,50	39,00	17,47983
04	4125,00	51,00	38,00	15,85928
05	4340,00	55,00	39,00	14,34711
06	3865,00	53,00	37,00	13,75934
07	4835,00	56,00	40,00	15,41773
08	5150,00	54,00	39,00	17,66118
09	-	-	-	-
10	4500,00	58,00	38,00	13,37693
11	5210,00	54,00	38,50	17,86694
12	3985,00	54,00	37,00	13,66598
13	5150,00	54,50	38,00	17,33861
14	4115,00	52,00	38,50	15,21820
15	3830,00	54,00	37,00	13,13443
16	4140,00	55,00	38,00	13,68595
17	4340,00	53,00	39,00	15,45034
18	4395,00	55,00	38,50	14,52893
19	4860,00	56,00	40,00	15,49745
20	4865,00	54,00	39,00	16,68381
21	4955,00	54,00	38,00	16,99246
22	3510,00	51,00	38,00	13,49481
23	-	-	-	-
24	3510,00	53,00	38,00	12,49555
25	-	-	-	-
Média	4461,43	54,14	38,38	15,20
DP	575,74	1,70	0,84	1,65

TABELA 34E. Características antropométricas dos Recém-Nascidos Pré-Termo Tardio (RN PT T), com Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 1B) com dois meses de vida.

CASO Nº	Peso (g)	Comprimento (cm)	Perímetro Cefálico(cm)	IMC
01	2655,00	48,00	37,00	11,52344
02	3565,00	51,00	38,00	13,70627
03	4290,00	54,00	39,00	14,71193
04	3705,00	54,00	37,00	12,70576
05	3595,00	49,00	37,00	14,97293
06	2750,00	48,00	37,00	11,93576
07	3655,00	53,00	37,00	13,01175
08	3400,00	49,00	38,00	14,16077
09	2570,00	45,00	35,50	12,69136
10	3745,00	50,00	37,00	14,98000
11	3810,00	52,00	40,00	14,09024
12	4925,00	55,00	38,50	16,28099
13	2975,00	48,00	36,00	12,91233
14	-	-	-	-
15	4380,00	55,00	38,00	14,47934
16	-	-	-	-
17	4070,00	52,00	37,00	15,05178
18	3285,00	49,00	38,00	13,68180
19	2930,00	51,00	35,00	11,26490
20	2900,00	47,00	37,00	13,12811
21	3150,00	50,00	34,00	12,60000
22	2670,00	47,00	35,00	12,08692
23	-	-	-	-
24	3750,00	51,00	36,00	14,41753
Média	3465,48	50,38	37,00	13,54000
DP	632,32	2,80	1,42	1,32000

TABELA 35E. Características antropométricas dos Recém-Nascidos de Termo (RN T), sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 2A) com dois meses de vida.

CASO Nº	Peso (g)	Comprimento (cm)	Perímetro Cefálico(cm)	IMC
01	5315,00	55,00	40,00	17,57025
02	5675,00	58,00	39,00	16,86980
03	4555,00	58,00	39,00	13,54043
04	5090,00	57,00	39,00	15,66636
05	5725,00	59,00	38,00	16,44642
06	5045,00	58,00	39,00	14,99703
07	7150,00	60,00	40,50	19,86111
08	5570,00	58,00	39,50	16,55767
09	5140,00	59,50	40,00	14,51875
10	4805,00	57,50	40,00	14,53308
11	5520,00	57,00	39,00	16,98984
12	5995,00	60,50	41,00	16,37866
13	5390,00	58,00	38,00	16,02259
14	4990,00	57,50	40,00	15,09263
15	4840,00	58,00	40,00	14,38763
16	5990,00	59,00	41,00	17,20770
17	4645,00	54,00	37,00	15,92936
18	5310,00	57,00	39,00	16,34349
19	6700,00	58,00	40,00	19,91677
20	5180,00	58,00	38,00	15,39834
21	5325,00	58,00	41,00	15,82937
Média	5426,43	57,86	39,43	16,19000
DP	638,10	1,46	1,09	1,60000

TABELA 36E. Características antropométricas dos Recém-Nascidos de Termo (RN T), com Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 2B) com dois meses de vida.

CASO Nº	Peso (g)	Comprimento (cm)	Perímetro Cefálico(cm)	IMC
01	4300,00	52,50	38,00	15,60091
02	5715,00	58,00	40,00	16,98870
03	4345,00	54,00	39,00	14,90055
04	4630,00	56,00	40,00	14,76403
05	4455,00	56,00	38,00	14,20599
06	4145,00	53,00	37,00	14,75614
07	5700,00	56,00	39,00	18,17602
08	4820,00	58,00	40,00	14,32818
09	4945,00	54,00	39,00	16,95816
10	4540,00	56,00	38,00	14,47704
11	-	-	-	-
12	3920,00	54,00	37,00	13,44307
13	4430,00	53,00	38,00	15,77074
14	4200,00	55,00	37,00	13,88430
15	4730,00	55,00	38,00	15,63636
16	3325,00	50,00	37,00	13,30000
17	-	-	-	-
18	3870,00	53,00	37,00	13,77714
19	4050,00	57,00	38,50	12,46537
20	3450,00	52,00	36,00	12,75888
21	4980,00	56,00	40,00	15,88010
22	3755,00	57,00	38,00	11,55740
23	3710,00	52,00	38,00	13,72041
24	-	-	-	-
25	-	-	-	-
Média	4381,67	54,64	38,21	14,64000
DP	636,77	2,15	1,17	1,61000

Anexo F. Evolução dos Exames do Conteúdo de Fe nos Diferentes Grupos

ANEXO F1. EVOLUÇÃO DOS EXAMES DO CONTEÚDO DE FERRO (FE) AO NASCIMENTO NOS DIFERENTES GRUPOS

TABELA 37F1. Recém-Nascidos Pré-Termo Tardio (RN PT T), sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 1A).

CASO Nº	Capacidade de Ligação do Fe (µg/dl)	Ferro (µg/dl)	Ferritina (ng/ml)	Saturação de Transferrina (%)
01	145,00	131,00	98,00	90,34
02	188,00	33,00	136,00	17,55
03	326,00	115,00	139,00	35,28
04	277,00	40,00	240,00	14,44
05	150,00	39,00	556,00	26,00
06	218,00	37,00	240,00	16,97
07	256,00	41,00	111,00	16,02
08	229,00	58,00	158,00	25,33
09	290,00	48,00	132,00	16,55
10	224,00	42,00	76,00	18,75
11	165,00	38,00	401,00	23,03
12	205,00	70,00	124,00	34,15
13	224,00	22,00	36,00	9,82
14	-	-	-	-
15	167,00	57,00	199,00	34,13
16	172,00	58,00	235,00	33,72
17	157,00	36,00	285,00	22,93
18	190,00	55,00	148,00	28,95
19	215,00	46,00	218,00	21,40
20	252,00	44,00	253,00	17,46
21	196,00	37,00	361,00	18,88
22	252,00	15,00	84,00	5,95
23	188,00	56,00	173,00	29,79
24	163,00	40,00	262,00	24,54
25	169,00	22,00	518,00	13,02
Média	209,08	49,17	215,96	24,79
DP	47,66	26,12	132,56	16,06

TABELA 38F$_1$. Recém-Nascidos Pré-Termo Tardio (RN PT T), com Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 1B).

CASO Nº	Capacidade de Ligação do Fe (µg/dl)	Ferro (µg/dl)	Ferritina (ng/ml)	Saturação de Transferrina (%)
01	222,00	59,00	271,00	26,58
02	347,00	36,00	43,00	10,37
03	305,00	51,00	88,00	16,72
04	231,00	60,00	199,00	25,97
05	148,00	6,00	164,00	4,05
06	255,00	80,00	277,00	31,37
07	161,00	32,00	209,00	19,88
08	123,00	18,00	285,00	14,63
09	285,00	145,00	409,00	50,88
10	208,00	26,00	441,00	12,50
11	304,00	72,00	99,00	23,68
12	321,00	20,00	108,00	6,23
13	213,00	18,00	180,00	8,45
14	232,00	115,00	446,00	49,57
15	168,00	14,00	74,00	8,33
16	186,00	12,00	134,00	6,45
17	236,00	12,00	232,00	5,08
18	342,00	23,00	25,00	6,73
19	197,00	44,00	197,00	22,34
20	249,00	30,00	23,00	12,05
21	332,00	122,00	65,00	36,75
22	333,00	43,00	52,00	12,91
23	273,00	76,00	92,00	27,84
24	222,00	79,00	214,00	35,59
Média	245,54	49,71	180,29	19,79
DP	65,09	37,82	125,80	13,57

TABELA 39F$_1$. Recém-Nascidos de Termo (RN T), sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 2A).

CASO Nº	Capacidade de Ligação do Fe (µg/dl)	Ferro (µg/dl)	Ferritina (ng/ml)	Saturação de Transferrina (%)
01	337,00	293,00	282,00	86,94
02	245,00	149,00	414,00	60,82
03	244,00	147,00	96,00	60,25
04	254,00	113,00	242,00	44,49
05	311,00	158,00	166,00	50,80
06	227,00	73,00	138,00	32,16
07	229,00	50,00	138,00	21,83
08	243,00	121,00	107,00	49,79
09	244,00	60,00	199,00	24,59
10	294,00	194,00	255,00	65,99
11	303,00	111,00	37,00	36,63
12	239,00	145,00	444,00	60,67
13	274,00	115,00	108,00	41,97
14	291,00	113,00	32,00	38,83
15	409,00	127,00	39,00	31,05
16	246,00	149,00	82,00	60,57
17	316,00	180,00	121,00	56,96
18	217,00	83,00	86,00	38,25
19	283,00	51,00	247,00	18,02
20	466,00	229,00	157,00	49,14
21	212,00	152,00	135,00	71,70
Média	280,19	133,95	167,86	47,69
DP	63,38	58,90	112,71	17,54

TABELA 40F$_1$. Recém-Nascidos de Termo (RN T), com Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 2B).

CASO Nº	Capacidade de Ligação do Fe (µg/dl)	Ferro (µg/dl)	Ferritina (ng/ml)	Saturação de Transferrina (%)
01	190,00	62,00	150,00	32,63
02	271,00	44,00	376,00	16,24
03	259,00	239,00	186,00	92,28
04	182,00	68,00	136,00	37,36
05	-	123,00	-	-
06	283,00	63,00	262,00	22,26
07	222,00	25,00	311,00	11,26
08	316,00	65,00	31,00	20,57
09	212,00	58,00	109,00	27,36
10	253,00	62,00	247,00	24,51
11	275,00	42,00	268,00	15,27
12	186,00	57,00	224,00	30,65
13	339,00	38,00	39,00	11,21
14	208,00	20,00	320,00	9,62
15	194,00	52,00	282,00	26,80
16	238,00	117,00	209,00	49,16
17	170,00	20,00	318,00	11,76
18	341,00	34,00	26,00	9,97
19	318,00	48,00	178,00	15,09
20	234,00	40,00	102,00	17,09
21	264,00	90,00	416,00	34,09
22	200,00	38,00	553,00	19,00
23	250,00	105,00	67,00	42,00
24	213,00	62,00	692,00	29,11
25	219,00	31,00	471,00	14,16
Média	243,21	64,12	248,88	25,81
DP	50,04	45,63	167,69	17,77

ANEXO F2. EVOLUÇÃO DOS EXAMES DO CONTEÚDO DE FERRO (FE) COM UM MÊS DE VIDA NOS DIFERENTES GRUPOS.

TABELA 41F2. Recém-Nascidos Pré-Termo Tardio (RN PT T), sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 1A).

CASO Nº	Capacidade de Ligação do Fe (µg/dl)	Ferro (µg/dl)	Ferritina (ng/ml)	Saturação de Transferrina (%)
01	176,00	60,00	157,00	34,09
02	204,00	70,00	231,00	34,31
03	270,00	81,00	36,00	30,00
04	170,00	74,00	389,00	43,53
05	150,00	53,00	405,00	35,33
06	220,00	125,00	207,00	56,82
07	174,00	89,00	124,00	51,15
08	268,00	85,00	96,00	31,72
09	207,00	95,00	194,00	45,89
10	-	-	-	
11	368,00	90,00	239,00	24,46
12	156,00	58,00	249,00	37,18
13	313,00	105,00	17,00	33,55
14	171,00	108,00	257,00	63,16
15	204,00	86,00	100,00	42,16
16	89,00	88,00	365,00	98,88
17	241,00	89,00	309,00	36,93
18	244,00	98,00	154,00	40,16
19	179,00	115,00	223,00	64,25
20	171,00	126,00	384,00	73,68
21	210,00	83,00	305,00	39,52
22	199,00	81,00	79,00	40,70
23	293,00	76,00	168,00	25,94
24	210,00	53,00	321,00	25,24
25	191,00	96,00	438,00	50,26
Média	211,58	86,83	226,96	44,12
DP	59,48	20,16	119,95	17,27

TABELA 42F2. Recém-Nascidos Pré-Termo Tardio (RN PT T), com Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 1B).

CASO Nº	Capacidade de Ligação do Fe (µg/dl)	Ferro (µg/dl)	Ferritina (ng/ml)	Saturação de Transferrina (%)
01	166,00	105,00	656,00	63,25
02	178,00	83,00	128,00	46,63
03	262,00	130,00	138,00	49,62
04	177,00	93,00	133,00	52,54
05	135,00	48,00	68,00	35,56
06	180,00	44,00	344,00	24,44
07	237,00	92,00	283,00	38,82
08	-	-	-	-
09	224,00	80,00	247,00	35,71
10	169,00	74,00	395,00	43,79
11	237,00	61,00	56,00	25,74
12	198,00	107,00	78,00	54,04
13	111,00	89,00	125,00	80,18
14	205,00	80,00	222,00	39,02
15	304,00	70,00	126,00	23,03
16	138,00	54,00	125,00	39,13
17	184,00	84,00	66,00	45,65
18	196,00	59,00	110,00	30,10
19	182,00	50,00	189,00	27,47
20	136,00	62,00	200,00	45,59
21	198,00	80,00	85,00	40,40
22	137,00	108,00	130,00	78,83
23	165,00	58,00	66,00	35,15
24	230,00	75,00	125,00	32,61
Média	189,09	77,65	178,04	42,93
DP	45,51	21,95	137,57	15,29

TABELA 43F2. Recém-Nascidos de Termo (RN T), sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 2A).

CASO Nº	Capacidade de Ligação do Fe (µg/dl)	Ferro (µg/dl)	Ferritina (ng/ml)	Saturação de Transferrina (%)
01	216	98	155	45,37
02	230	86	370	37,39
03	-	-	-	
04	197	108	249	54,82
05	230	73	289	31,74
06	196	111	245	56,63
07	251	37	95	14,74
08	-	-	-	
09	277	96	195	34,66
10	206	109	439	52,91
11	317	117	72	36,91
12	138	73	530	52,90
13	232	96	360	41,38
14	303	87	51	28,71
15	248	73	93	29,44
16	307	89	100	28,99
17	239	86	149	35,98
18	253	84	153	33,20
19	264	108	253	40,91
20	252	158	405	62,70
21	240	87	207	36,25
Média	241,89	93,47	232,11	39,77
DP	42,78	24,12	136,64	11,93

TABELA 44F2. Recém-Nascidos de Termo (RN T), com Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 2B).

CASO Nº	Capacidade de Ligação do Fe (µg/dl)	Ferro (µg/dl)	Ferritina (ng/ml)	Saturação de Transferrina (%)
01	200,00	86,00	246,00	43,00
02	263,00	85,00	366,00	32,32
03	228,00	112,00	274,00	49,12
04	183,00	108,00	80,00	59,02
05	292,00	92,00	103,00	31,51
06	182,00	123,00	246,00	67,58
07	266,00	99,00	219,00	37,22
08	183,00	115,00	110,00	62,84
09	173,00	120,00	93,00	69,36
10	220,00	74,00	158,00	33,64
11	212,00	120,00	388,00	56,60
12	200,00	58,00	84,00	29,00
13	264,00	150,00	128,00	56,82
14	232,00	122,00	395,00	52,59
15	-	-	-	-
16	281,00	110,00	203,00	39,15
17	154,00	69,00	270,00	44,81
18	220,00	126,00	82,00	57,27
19	213,00	104,00	158,00	48,83
20	223,00	66,00	125,00	29,60
21	211,00	83,00	240,00	39,34
22	149,00	68,00	323,00	45,64
23	194,00	121,00	106,00	62,37
24	161,00	77,00	426,00	47,83
25	268,00	120,00	211,00	44,78
Média	215,50	100,33	209,75	47,51
DP	40,53	24,01	109,44	12,14

ANEXO F3. EVOLUÇÃO DOS EXAMES DO CONTEÚDO DE FERRO (FE) COM DOIS MÊS DE VIDA NOS DIFERENTES GRUPOS

TABELA 45F3. Recém-Nascidos Pré-Termo Tardio (RN PT T), sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 1A).

CASO Nº	Capacidade de Ligação do Fe (µg/dl)	Ferro (µg/dl)	Ferritina (ng/ml)	Saturação de Transferrina (%)
01	-	-	-	-
02	262,00	51,00	102,00	19,47
03	478,00	35,00	5,00	7,32
04	236,00	50,00	356,00	21,19
05	263,00	12,00	312,00	4,56
06	271,00	119,00	365,00	43,91
07	268,00	62,00	76,00	23,13
08	380,00	29,00	43,00	7,63
09	-	-	-	-
10	267,00	97,00	127,00	36,33
11	292,00	54,00	146,00	18,49
12	284,00	57,00	122,00	20,07
13	383,00	50,00	15,00	13,05
14	274,00	58,00	45,00	21,17
15	317,00	51,00	218,00	16,09
16	379,00	57,00	-	15,04
17	305,00	44,00	211,00	14,43
18	178,00	81,00	254,00	45,51
19	274,00	61,00	99,00	22,26
20	261,00	61,00	230,00	23,37
21	308,00	56,00	121,00	18,18
22	309,00	77,00	33,00	24,92
23	-	-	-	-
24	259,00	61,00	162	23,55
25	-	-	-	-
Média	297,52	58,24	152,10	20,94
DP	63,70	22,48	109,66	10,52

TABELA 46F3. Recém-Nascidos Pré-Termo Tardio (RN PT T), com Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 1B).

CASO Nº	Capacidade de Ligação do Fe (µg/dl)	Ferro (µg/dl)	Ferritina (ng/ml)	Saturação de Transferrina (%)
01	237,00	91,00	337,00	38,40
02	-	-	76,00	-
03	358,00	73,00	82,00	20,39
04	288,00	56,00	89,00	19,44
05	362,00	61,00	27,00	16,85
06	222,00	49,00	98,00	22,07
07	307,00	72,00	137,00	23,45
08	217,00	25,00	241,00	11,52
09	239,00	73,00	141,00	30,54
10	257,00	61,00	237,00	23,74
11	403,00	52,00	56,00	12,90
12	294,00	45,00	76,00	15,31
13	282,00	75,00	36,00	26,60
14	-	-	-	-
15	469,00	65,00	22,00	13,86
16	-	-	-	-
17	242,00	29,00	24,00	11,98
18	304,00	66,00	33,00	21,71
19	266,00	74,00	119,00	27,82
20	208,00	99,00	264,00	47,60
21	357,00	24,00	32,00	6,72
22	195,00	97,00	88,00	49,74
23	-	-	-	-
24	296,00	45,00	57,00	15,20
Média	290,15	61,60	108,19	22,79
DP	70,63	21,64	89,34	11,55

TABELA 47F3. Recém-Nascidos de Termo (RN T), sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 2A).

CASO Nº	Capacidade de Ligação do Fe (µg/dl)	Ferro (µg/dl)	Ferritina (ng/ml)	Saturação de Transferrina (%)
01	293,00	72,00	92,00	24,57
02	219,00	53,00	228,00	24,20
03	268,00	96,00	161,00	35,82
04	311,00	97,00	190,00	31,19
05	201,00	96,00	130,00	47,76
06	283,00	123,00	241,00	43,46
07	289,00	47,00	24,00	16,26
08	268,00	85,00	244,00	31,72
09	375,00	55,00	146,00	14,67
10	228,00	118,00	314,00	51,75
11	390,00	71,00	63,00	18,21
12	216,00	70,00	385,00	32,41
13	-	-	-	-
14	-	-	-	-
15	360,00	17,00	63,00	4,72
16	406,00	76,00	29,00	18,72
17	275,00	82,00	113,00	29,82
18	355,00	52,00	68,00	14,65
19	367,00	69,00	180,00	18,80
20	306,00	90,00	138,00	29,41
21	309,00	73,00	175,00	23,62
Média	301,00	75,89	157,05	26,94
DP	61,48	25,31	95,83	12,09

TABELA 48F3. Recém-Nascidos de Termo (RN T), com Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 2B).

CASO Nº	Capacidade de Ligação do Fe (µg/dl)	Ferro (µg/dl)	Ferritina (ng/ml)	Saturação de Transferrina (%)
01	245	61	246	24,90
02	315	72	178	22,86
03	-	-	-	-
04	330	65	63	19,70
05	402	43	87	10,70
06	257	84	149	32,68
07	-	-	73	-
08	235	101	80	42,98
09	286	109	117	38,11
10	321	31	136	9,66
11	-	-	-	-
12	289	55	96	19,03
13	407	101	57	24,82
14	282	18	78	6,38
15	246	62	292	25,20
16	337	58	85	17,21
17	-	-	-	-
18	207	28	140	13,53
19	271	86	54	31,73
20	309	77	334	24,92
21	272	24	62	8,82
22	188	68	298	36,17
23	252	60	87	23,81
24	-	-	-	-
25	-	-	-	-
Média	286,89	63,32	135,60	22,80
DP	57,44	26,43	88,09	10,39

Anexo G. Evolução dos Exames Hematológicos nos Diferentes Grupos

ANEXO G1. EVOLUÇÃO DOS EXAMES HEMATOLÓGICOS AO NASCIMENTO NOS DIFERENTES GRUPOS

TABELA 49G1. Recém-Nascidos Pré-Termo Tardio (RN PT T), sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 1A).

CASO Nº	Hb (g/dl)	Ht (%)	Ret (%)	VCM (fl)	HCM (pg)	RDW (%)
01	16,70	50,20	2,69	106,13	35,31	15,90
02	16,60	48,30	3,23	104,77	36,01	15,80
03	15,50	44,10	4,99	101,10	35,60	16,10
04	19,30	54,70	6,11	106,00	37,40	17,40
05	12,10	35,80	5,53	108,80	36,80	16,20
06	15,60	45,00	5,05	104,00	36,00	16,40
07	19,30	52,00	5,50	106,00	39,00	18,20
08	13,60	38,00	5,89	100,00	36,00	16,20
09	15,90	45,00	4,38	101,00	36,00	19,00
10	18,80	53,00	6,61	112,00	40,00	16,20
11	14,10	40,00	5,78	103,00	36,00	16,50
12	16,50	47,00	3,86	99,00	35,00	16,10
13	16,10	47,00	5,20	109,00	37,00	18,00
14	-	-	-	-	-	-
15	14,90	42,00	5,04	93,00	33,00	18,70
16	16,20	45,00	4,94	96,00	35,00	18,80
17	15,30	41,00	4,96	97,00	36,00	16,70
18	16,30	43,00	5,19	95,00	36,00	16,90
19	15,90	46,00	6,94	94,00	32,00	18,00
20	16,00	44,00	5,30	97,00	35,00	15,70
21	14,20	40,00	5,14	-	-	-
22	16,70	47,00	8,16	100,00	36,00	17,30
23	14,30	40,00	-	96,00	35,00	15,80
24	13,40	37,00	5,66	97,00	35,00	14,20
25	13,60	36,00	6,69	100,00	38,00	17,70
Média	15,70	44,21	5,34	101,12	35,96	16,86
DP	1,80	5,22	1,18	5,24	1,69	1,20

TABELA 50G1. Recém-Nascidos Pré-Termo Tardio (RN PT T), com Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 1B).

CASO Nº	Hb (g/dl)	Ht (%)	Ret (%)	VCM (fl)	HCM (pg)	RDW (%)
01	15,30	43,00	5,12	100,00	36,00	16,70
02	17,50	48,00	4,75	108,00	39,00	17,60
03	21,20	59,00	2,72	98,00	35,00	17,00
04	16,50	46,00	2,01	103,00	37,00	15,00
05	13,70	39,00	7,00	106,00	37,00	16,30
06	19,10	51,00	4,42	105,00	39,00	18,10
07	14,50	41,00	3,38	103,00	37,00	16,80
08	18,50	49,00	3,14	98,00	37,00	24,10
09	15,90	43,00	3,69	97,00	36,00	18,10
10	18,10	47,00	6,05	100,00	39,00	18,10
11	16,70	44,00	1,75	94,00	35,00	16,00
12	19,80	55,00	4,50	87,00	31,00	18,30
13	16,90	47,00	3,00	103,00	37,00	21,50
14	160,00	42,00	2,55	100,00	38,00	16,60
15	170,00	46,00	-	99,00	36,00	17,40
16	19,60	51,00	3,40	94,00	36,00	20,90
17	19,10	51,00	3,16	89,00	33,00	15,30
18	18,70	52,00	4,81	108,00	39,00	19,00
19	17,20	47,00	4,31	93,00	34,00	17,80
20	16,70	46,00	0,83	88,00	32,00	19,20
21	16,10	46,00	2,08	95,00	34,00	20,30
22	19,40	54,00	3,93	98,00	35,00	20,30
23	17,50	48,00	2,47	97,00	35,00	17,60
24	14,70	41,00	4,65	93,00	34,00	17,70
Média	17,32	47,33	3,64	98,17	35,88	18,15
DP	1,87	4,84	1,44	5,88	2,19	2,09

TABELA 51G1. Recém-Nascidos de Termo (RN T), sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 2A).

CASO Nº	Hb (g/dl)	Ht (%)	Ret (%)	VCM (fl)	HCM (pg)	RDW (%)
01	18,50	56,60	3,05	120,43	39,36	15,50
02	16,40	49,20	2,31	104,68	34,89	14,90
03	16,00	49,20	3,15	102,50	33,33	15,00
04	15,40	48,80	2,81	99,59	31,43	16,70
05	15,60	46,90	2,63	109,07	36,28	14,90
06	15,30	47,10	2,99	114,04	37,05	15,40
07	17,60	49,60	2,58	101,22	35,92	15,90
08	16,10	49,10	3,74	111,59	36,59	15,40
09	14,40	40,70	2,30	99,27	35,12	15,80
10	16,80	51,80	2,74	110,21	35,74	15,60
11	15,30	45,80	2,98	106,51	35,58	16,70
12	14,00	44,00	3,61	107,32	34,15	14,80
13	15,40	46,50	3,16	103,33	34,22	17,20
14	14,20	41,90	2,62	104,75	35,50	15,60
15	16,10	55,80	1,93	111,60	32,20	17,80
16	14,90	49,60	2,69	110,22	33,11	16,80
17	18,30	57,90	3,59	107,22	33,89	18,20
18	14,70	42,00	6,15	106,00	37,00	17,90
19	14,70	43,00	7,00	103,00	35,00	18,50
20	18,80	57,00	4,90	120,00	10,00	20,60
21	16,70	48,00	3,23	99,00	34,00	18,50
Média	15,96	48,60	3,34	107,22	33,83	16,56
DP	18,50	56,60	3,05	120,43	39,36	1,55

TABELA 52G_2. Recém-Nascidos de Termo (RN T), com Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 2B).

CASO Nº	Hb (g/dl)	Ht (%)	Ret (%)	VCM (fl)	HCM (pg)	RDW (%)
01	14,50	45,10	3,17	114,47	36,80	17,00
02	16,60	45,90	2,17	104,32	37,73	16,40
03	16,70	51,00	3,27	106,90	35,00	16,80
04	15,90	45,60	7,31	90,30	31,50	18,80
05	16,60	46,20	3,86	99,40	35,70	16,70
06	19,40	54,90	4,77	100,70	35,60	16,60
07	17,30	48,00	2,85	102,00	37,00	13,30
08	21,00	55,80	2,13	101,10	38,00	19,10
09	18,00	52,00	4,74	106,00	36,00	22,60
10	16,90	46,00	3,19	108,00	39,00	15,30
11	19,70	56,00	3,80	103,00	36,00	17,80
12	14,50	40,00	7,59	96,00	35,00	15,80
13	18,50	50,00	3,59	95,00	36,00	20,00
14	13,70	41,00	5,85	111,00	37,00	18,50
15	15,90	48,00	3,55	99,00	33,00	15,20
16	16,40	52,00	3,19	105,00	68,00	15,50
17	17,90	48,00	3,29	99,00	37,00	15,20
18	19,10	54,00	3,43	104,00	37,00	18,70
19	17,00	49,00	3,67	95,00	33,00	15,30
20	17,40	50,00	2,96	104,00	36,00	17,20
21	16,40	50,00	8,99	113,00	37,00	22,20
22	14,40	42,00	3,74	99,00	34,00	15,90
23	14,70	45,00	4,48	108,00	36,00	17,70
24	20,50	60,00	4,04	93,00	32,00	18,50
25	16,80	44,00	3,41	88,00	33,00	14,90
Média	17,03	48,78	4,12	101,81	36,89	17,00
DP	1,93	4,96	1,67	6,70	6,76	16,40

ANEXO G2. EVOLUÇÃO DOS EXAMES HEMATOLÓGICOS COM UM MÊS DE VIDA NOS DIFERENTES GRUPOS

TABELA 53G2. Recém-Nascidos Pré-Termo Tardio (RN PT T), sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 1A).

CASO Nº	Hb (g/dl)	Ht (%)	Ret (%)	VCM (fl)	HCM (pg)	RDW (%)
01	9,20	29,10	1,73	97,00	30,67	15,90
02	10,80	32,90	1,29	99,70	32,73	14,70
03	8,90	25,10	1,66	89,64	31,79	15,80
04	12,60	33,60	0,70	93,60	35,10	14,50
05	7,70	23,00	2,01	97,00	33,00	14,10
06	10,90	31,00	1,18	95,00	34,00	13,50
07	13,30	38,00	1,25	98,00	35,00	15,90
08	10,30	29,00	1,32	93,00	33,00	13,90
09	10,30	29,00	1,78	94,00	33,00	15,20
10	-	-	-	-	-	-
11	9,30	27,00	6,57	94,00	33,00	15,60
12	13,90	39,00	0,85	91,00	32,00	15,10
13	14,20	41,00	1,43	96,00	34,00	16,00
14	12,70	34,00	1,89	89,00	33,00	14,30
15	9,80	27,00	1,52	84,00	30,00	15,50
16	13,30	37,00	1,11	88,00	32,00	17,20
17	9,10	26,00	1,76	93,00	33,00	16,40
18	12,00	32,00	0,56	88,00	33,00	14,70
19	11,60	33,00	0,97	87,00	30,00	15,00
20	10,70	30,00	1,28	90,00	32,00	14,40
21	9,10	25,00	2,92	89,00	33,00	14,20
22	12,30	33,00	1,26	91,00	34,00	16,10
23	9,90	27,00	2,11	88,00	32,00	13,90
24	8,80	25,00	-	90,00	32,00	14,10
25	9,20	24,00	2,07	91,00	35,00	16,40
Média	10,83	30,45	1,71	91,91	32,76	15,10
DP	1,84	5,00	1,18	3,92	1,38	0,97

TABELA 54G1. Recém-Nascidos Pré-Termo Tardio (RN PT T), com Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 1B).

CASO Nº	Hb (g/dl)	Ht (%)	Ret (%)	VCM (fl)	HCM (pg)	RDW (%)
01	10,10	30,00	0,48	85,00	29,00	14,60
02	11,60	32,00	1,38	99,00	36,00	17,40
03	12,40	35,00	0,44	91,00	32,00	14,90
04	11,00	32,00	1,48	98,00	34,00	17,10
05	8,90	25,00	3,36	91,00	33,00	14,90
06	10,70	30,00	2,10	92,00	33,00	15,90
07	11,60	33,00	0,91	95,00	34,00	15,90
08	-	-	-	-	-	-
09	8,90	25,00	3,18	93,00	33,00	14,90
10	14,20	37,00	1,58	92,00	35,00	17,80
11	12,20	34,00	2,11	91,00	33,00	16,10
12	11,50	33,00	0,57	82,00	29,00	15,20
13	13,50	37,00	0,96	92,00	33,00	19,30
14	11,40	30,00	2,10	93,00	35,00	16,00
15	10,50	28,00	1,63	87,00	32,00	15,00
16	11,60	34,00	2,42	91,00	31,00	19,80
17	10,30	30,00	2,31	83,00	29,00	15,30
18	13,50	39,00	1,20	100,00	35,00	18,10
19	13,10	37,00	1,43	88,00	31,00	15,60
20	14,50	42,00	1,11	85,00	30,00	17,50
21	11,40	33,00	2,36	85,00	29,00	22,20
22	13,50	39,00	1,23	91,00	32,00	20,40
23	12,40	35,00	1,30	93,00	33,00	17,50
24	10,60	29,00	1,52	87,00	32,00	16,90
Média	11,71	33,00	1,62	90,61	32,30	16,88
DP	1,53	4,36	0,78	4,84	2,10	2,01

TABELA 55G$_2$. Recém-Nascidos de Termo (RN T), sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 2A).

CASO Nº	Hb (g/dl)	Ht (%)	Ret (%)	VCM (fl)	HCM (pg)	RDW (%)
01	10,70	29,70	0,61	98,02	35,31	15,20
02	10,80	29,90	0,65	86,92	31,40	13,60
03	-	-	-	-	-	-
04	10,30	31,30	0,37	89,43	29,43	14,20
05	9,90	28,80	1,30	96,00	33,00	14,20
06	12,90	38,30	0,80	98,21	33,08	14,70
07	10,20	28,40	1,11	88,75	31,88	14,60
08	-	-	-	-	-	-
09	10,40	28,30	0,83	86,80	31,90	13,00
10	15,30	40,70	0,35	88,48	33,26	14,20
11	11,10	30,00	0,37	85,71	31,71	14,50
12	10,30	28,50	0,86	86,36	31,21	13,20
13	14,20	40,50	0,36	90,00	31,56	15,70
14	11,90	32,10	0,53	89,17	33,06	14,30
15	13,00	37,30	0,31	83,30	29,00	16,00
16	12,30	35,80	1,01	90,60	31,10	15,30
17	13,70	39,80	1,73	93,60	32,20	15,20
18	9,90	26,70	1,46	94,00	34,90	14,00
19	10,00	29,00	0,83	90,00	31,00	21,40
20	15,90	44,00	0,54	100,00	36,00	16,00
21	14,20	39,00	0,92	90,00	32,00	15,30
Média	11,95	33,58	0,79	90,81	32,26	14,98
DP	1,96	5,46	0,40	4,63	1,79	1,78

TABELA 56G2. Recém-Nascidos de Termo (RN T), com Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 2B).

CASO Nº	Hb (g/dl)	Ht (%)	Ret (%)	VCM (fl)	HCM (pg)	RDW (%)
01	9,70	29,50	2,45	95,16	31,29	17,60
02	8,80	24,40	1,31	90,37	32,59	15,00
03	11,80	32,80	0,79	88,20	31,70	13,20
04	11,60	34,20	0,85	82,40	28,00	16,00
05	10,30	28,60	0,86	91,70	33,00	14,40
06	12,90	36,80	0,88	94,40	33,10	14,90
07	9,20	26,00	2,74	95,00	33,00	13,00
08	14,20	41,00	0,47	96,00	34,00	15,60
09	11,20	33,00	0,91	97,00	33,00	17,80
10	11,10	32,00	0,90	98,00	34,00	14,70
11	13,10	37,00	0,50	96,00	34,00	15,40
12	9,50	28,00	3,27	91,00	31,00	15,10
13	10,70	32,00	0,63	94,00	31,00	20,30
14	10,10	28,00	0,78	97,00	35,00	14,50
15	11,10	32,00	1,08	88,00	31,00	13,60
16	13,40	39,00	0,61	93,00	32,00	14,40
17	12,60	37,00	0,89	96,00	33,00	16,20
18	13,40	40,00	0,48	97,00	33,00	17,70
19	13,00	38,00	0,43	89,00	31,00	13,80
20	11,20	26,00	0,89	95,00	41,00	14,10
21	11,40	33,00	1,73	96,00	33,00	14,70
22	9,60	28,00	1,17	90,00	31,00	13,40
23	13,10	36,00	0,69	90,00	32,00	15,30
24	13,00	38,00	0,65	86,00	30,00	14,30
25	9,80	28,00	1,50	85,00	30,00	15,10
Média	11,43	32,73	1,10	92,45	32,47	15,20
DP	1,56	4,83	0,73	4,27	2,36	1,68

ANEXO G3. EVOLUÇÃO DOS EXAMES HEMATOLÓGICOS COM DOIS MESES DE VIDA NOS DIFERENTES GRUPOS

TABELA 57G3. Recém-Nascidos Pré-Termo Tardio (RN PT T), sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 1A).

CASO Nº	Hb (g/dl)	Ht (%)	Ret (%)	VCM (fl)	HCM (pg)	RDW (%)
01						
02	8,50	25,60	2,97	88,28	29,31	14,70
03	9,10	25,60	1,18	80,00	28,44	14,90
04	10,40	29,60	1,58	86,30	30,30	13,70
05	8,30	26,00	1,00	91,00	29,00	14,80
06	10,40	30,00	1,50	90,00	31,00	12,80
07	10,80	31,00	1,52	89,00	31,00	14,20
08	5,90	17,00	3,00	87,00	29,00	12,60
09	-	-	-	-	-	-
10	10,80	31,00	2,11	94,00	33,00	13,60
11	9,20	26,00	2,56	79,00	28,00	18,10
12	10,80	29,00	3,03	83,00	31,00	13,80
13	12,30	33,00	1,68	83,00	31,00	15,80
14	8,50	25,00	4,33	83,00	28,00	14,70
15	10,00	28,00	3,54	81,00	29,00	14,60
16	10,80	29,00	3,00	83,00	31,00	13,80
17	8,20	23,00	3,75	82,00	30,00	14,90
18	11,30	31,00	1,65	83,00	30,00	13,50
19	11,10	31,00	2,85	78,00	28,00	13,90
20	9,30	26,00	1,82	85,00	31,00	12,80
21	8,70	24,00	2,92	83,00	30,00	13,70
22	9,50	26,00	2,12	85,00	32,00	14,90
23	-	-	-	-	-	-
24	7,50	21,00	2,23	84,00	30,00	13,10
25	-	-	-	-	-	-
Média	9,59	27,04	2,40	84,65	30,00	14,23
DP	1,50	3,86	0,90	4,07	1,36	1,22

TABELA 58G3. Recém-Nascidos Pré-Termo Tardio (RN PT T), com Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 1B).

CASO Nº	Hb (g/dl)	Ht (%)	Ret (%)	VCM (fl)	HCM (pg)	RDW (%)
01	7,80	24,00		88,00	29,00	15,70
02	8,30	24,00	3,30	92,00	32,00	16,00
03	9,70	28,00	2,16	89,00	30,00	13,80
04	8,30	25,00	1,99	89,00	30,00	15,30
05	10,00	28,00	3,41	78,00	29,00	17,40
06	10,30	28,00	4,47	78,00	29,00	17,10
07	9,90	28,00	1,74	89,00	31,00	14,90
08	8,30	24,00	4,35	94,00	32,00	18,10
09	7,90	23,00	6,13	86,00	29,00	14,80
10	10,50	29,00	3,24	88,00	32,00	17,50
11	10,40	31,00	-	84,00	28,00	15,20
12	9,40	28,00	1,81	78,00	27,00	14,70
13	9,30	27,00	3,34	87,00	30,00	18,70
14	-	-	-	-	-	-
15	10,10	29,00	2,49	81,00	29,00	14,80
16	-	-	-	-	-	-
17	8,80	26,00	1,57	78,00	26,00	14,60
18	9,00	28,00	2,78	94,00	30,00	16,30
19	11,30	33,00	1,72	84,00	29,00	14,50
20	9,10	28,00	1,66	81,00	27,00	16,20
21	9,40	28,00	1,11	73,00	25,00	19,10
22	8,90	26,00	2,22	83,00	28,00	18,70
23	-	-		-	-	-
24	8,40	25,00	1,46	82,00	28,00	15,70
Média	9,29	27,14	2,68	84,57	29,05	16,15
DP	0,95	2,46	1,28	5,77	1,88	1,58

TABELA 59G3. Recém-Nascidos de Termo (RN T), sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 2A).

CASO Nº	Hb (g/dl)	Ht (%)	Ret (%)	VCM (fl)	HCM (pg)	RDW (%)
01	11,20	31,70	0,99	88,06	31,11	13,80
02	10,60	29,40	1,38	79,46	28,65	12,60
03	12,30	34,80	0,92	75,65	26,74	13,50
04	9,60	27,70	0,86	79,14	27,43	13,80
05	10,10	30,70	0,90	87,71	28,86	13,90
06	11,70	35,40	0,80	93,16	30,79	13,70
07	10,50	30,90	1,11	83,51	28,38	14,50
08	10,50	30,20	1,39	91,52	31,82	13,40
09	9,80	26,80	1,45	76,57	28,00	12,40
10	10,70	30,80	1,65	88,00	30,57	14,10
11	9,90	28,30	1,28	85,76	30,00	13,60
12	9,20	27,60	1,46	86,25	28,75	12,20
13	-	-	-	-	-	-
14	-	-	-	-	-	-
15	10,60	31,20	0,35	78,60	26,7	15,00
16	10,70	31,00	0,86	81,60	28,2	14,60
17	10,00	31,00	0,30	86,00	27,00	15,00
18	10,30	29,00	2,25	82,00	29,00	15,00
19	9,10	27,00	2,10	74,00	25,00	20,70
20	12,00	34,00	2,57	95,00	34,00	14,90
21	11,60	33,00	3,90	85,00	30,00	14,90
Média	10,55	30,55	1,40	84,05	29,00	14,29
DP	11,2	31,70	0,99	88,06	31,11	13,80

TABELA 60G3. Recém-Nascidos de Termo (RN T), com Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (Grupo 2B).

CASO Nº	Hb (g/dl)	Ht (%)	Ret (%)	VCM (fl)	HCM (pg)	RDW (%)
01	9,90	27,90	1,13	82,06	29,12	15,90
02	10,30	30,50	1,13	84,72	28,61	15,00
03	-	-	-	-	-	-
04	9,90	30,80	0,98	80,00	25,70	15,10
05	10,20	30,80	0,92	86,30	28,60	13,80
06	9,90	28,80	1,45	90,00	30,90	14,30
07	9,40	28,00	3,14	83,00	28,00	14,50
08	10,60	31,00	0,81	90,00	31,00	13,90
09	10,00	29,00	2,38	89,00	31,00	16,30
10	9,60	28,00	1,35	87,00	30,00	13,30
11	-	-	-	-	-	-
12	7,80	24,00	2,25	83,00	28,00	15,50
13	8,40	26,00	2,04	87,00	29,00	16,80
14	10,40	30,00	1,29	89,00	31,00	12,80
15	10,50	32,00	1,35	82,00	27,00	12,90
16	9,80	30,00	1,77	92,00	30,00	13,90
17	-	-	-	-	-	-
18	9,30	28,00	0,66	84,00	28,00	13,90
19	9,80	30,00	2,06	91,00	30,00	14,90
20	10,40	29,00	2,13	84,00	30,00	13,70
21	10,30	30,00	2,48	86,00	30,00	14,80
22	9,40	27,00	1,72	83,00	29,00	12,70
23	10,20	29,00	1,26	84,00	30,00	14,00
24	-	-	-	-	-	-
25	-	-	-	-	-	-
Média	9,77	28,80	1,63	85,58	29,23	14,39
DP	0,70	2,04	0,64	3,56	1,39	1,11

ANEXO H. *CORRELAÇÕES REALIZADAS, SEM SIGNIFICÂNCIA ESTATÍSTICA*

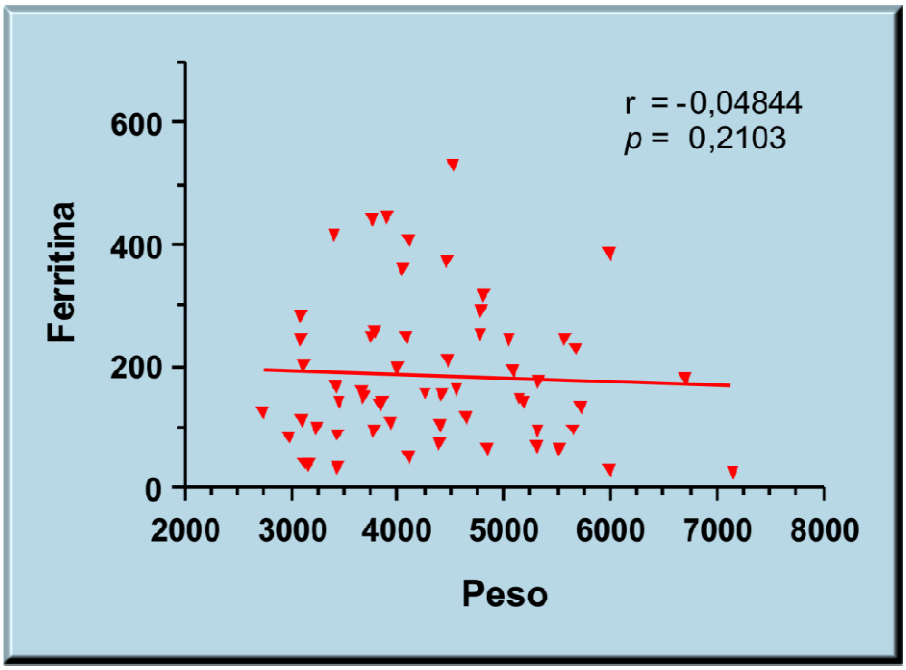


FIGURA 18. Ferritina e peso nos Recém-Nascidos de Termo (RN T), sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR).

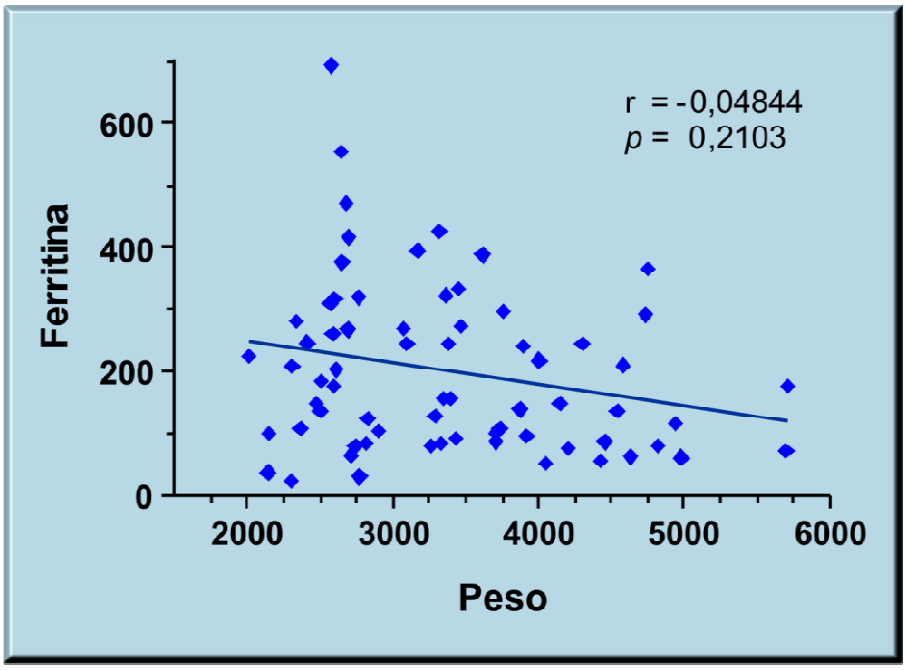


FIGURA 19. Ferritina e peso nos Recém-Nascidos de Termo (RN T), com Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR).

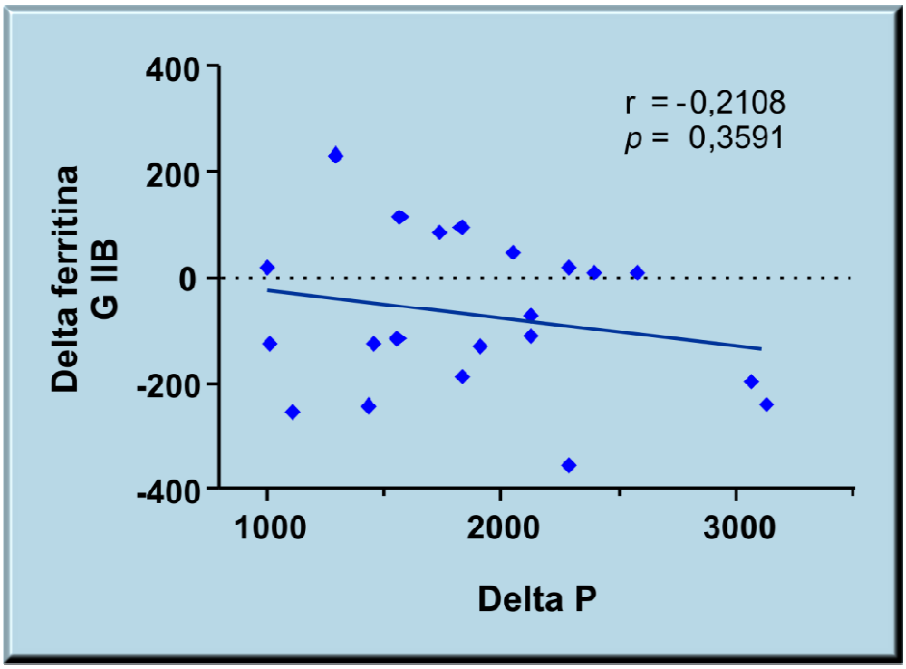


FIGURA 20. Variações da ferritina e do peso nos Recém-Nascidos de Termo (RN T), com Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR).

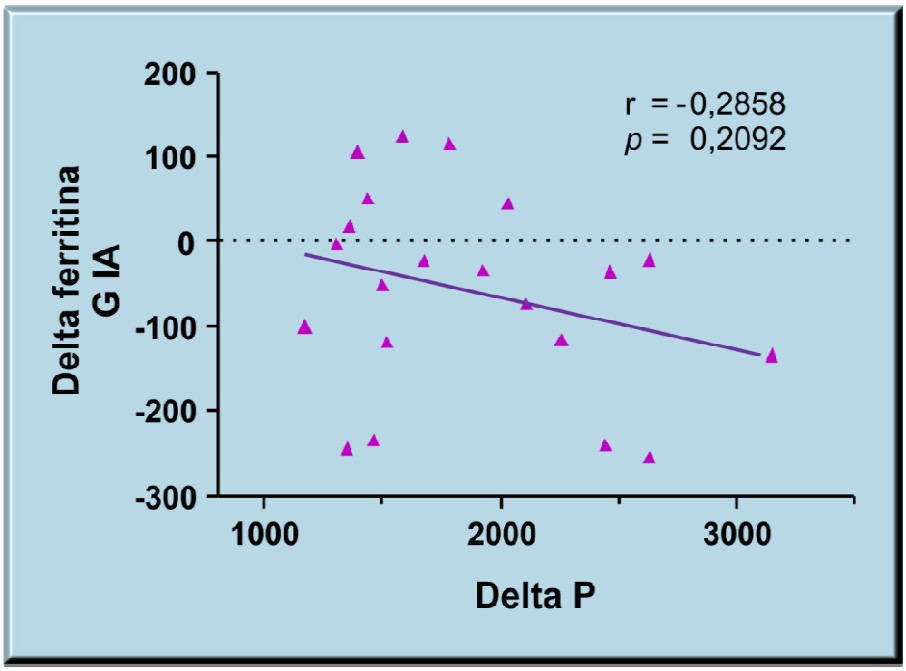


FIGURA 21. Variações da ferritina e do peso nos Recém-Nascidos Pré-Termo Tardio (PT T), sem Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR).

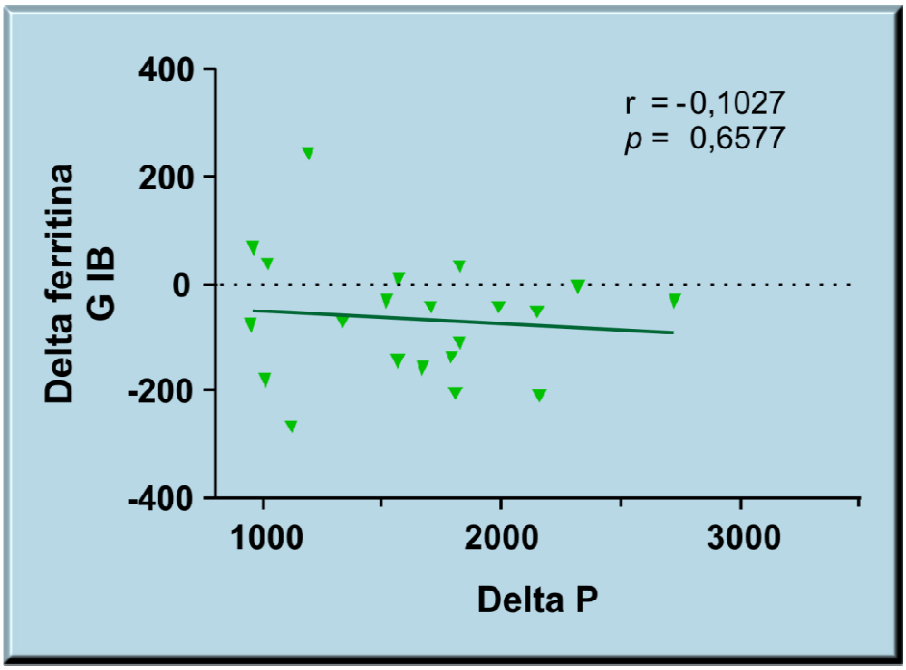


FIGURA 22. Variações da ferritina e do peso nos Recém-Nascidos de Pré-Termo Tardio (PT T), com Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR).

ANEXO I.
REGRESSÕES MÚLTIPLAS STEPWISE BACKWARD

Variáveis	Coeficiente	*p*
Hb ao nascimento	r = 0,2185	0,0006
Peso ao nascimento	r = 0,0009	<0,0001

Por Regressão Múltipla *Stepwise Backward*

Variáveis excluídas do modelo (*p* > 0,05)
PT T com CIUR
PT T sem CIUR
T com CIUR
T sem CIUR
Ferritina
Variação do peso (2 meses – nascimento)

Overall Modell Fit: *p*<0,0001

FIGURA 23I. Fatores de proteção e risco para Hemoglobina (Hb) aos dois meses.

Variáveis	Coeficiente	*p*
Hb ao nascimento	r = 0,2185	0,0006
Peso ao nascimento	r = 0,0009	<0,0001

Por Regressão Múltipla *Stepwise Backward*

Variáveis excluídas do modelo (*p* > 0,05)
Idade gestacional
Saturação de transferrina ao nascimento
Ferritina ao nascimento
Diferença peso (2 meses – nascimento)

FIGURA 24I. Fatores de proteção e risco para Hemoglobina (Hb) aos dois meses.