

FÁBIO GONÇALVES COUTINHO

**Impacto do uso de corticoide antenatal no desenvolvimento
neuropsicomotor de crianças nascidas prematuras tardias aos
3 anos de idade**

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 5890, de 20 de dezembro de 2010.
A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

São Paulo

2022

FÁBIO GONÇALVES COUTINHO

**Impacto do uso de corticoide antenatal no desenvolvimento
neuropsicomotor de crianças nascidas prematuras tardias aos
3 anos de idade**

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

Programa de Pediatria

Orientadora: Alexandra Valeria Maria Brentani

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 5890, de 20 de dezembro de 2010.
A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

São Paulo

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Coutinho, Fábio Gonçalves

Impacto do uso de corticoide antenatal no desenvolvimento neuropsicomotor de crianças nascidas prematuras tardias aos 3 anos de idade / Fábio Gonçalves Coutinho. -- São Paulo, 2022.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Pediatria.

Orientadora: Alexandra Valeria Maria Brentani.

Descritores: 1.Recém-nascido prematuro
2.Corticoide antenatal 3.Desenvolvimento infantil

USP/FM/DBD-100/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha esposa Ingrid e aos meus filhos Liz e Lars pela ajuda, compreensão e parceria em todos os momentos para vencermos juntos esta etapa da minha vida.

Agradeço a minha orientadora Prof. Dra. Alexandra Brentani pelas conversas tranquilas e sempre estar disponível para me orientar.

Agradeço a Profa. Dra. Sandra Grisi e Dra. Ana Paula Ferrer pelas diversas colaborações.

Agradeço as famílias, as crianças e toda a equipe da coorte ROC.

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 Annelise 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

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Prematuridade.....	3
1.2. Consequências da Prematuridade.....	5
1.3. Desenvolvimento Infantil.....	7
1.4. Avaliação do Desenvolvimento da Criança.....	9
1.5. Anatomia, Histologia e Fisiologia pulmonar.....	10
1.6. Posologia do Corticoide.....	12
1.7. O Contexto Brasileiro.....	16
2. JUSTIFICATIVA.....	18
3. OBJETIVOS.....	20
4. MÉTODOS.....	22
4.1. Desenho do estudo.....	23
4.2. Contexto.....	23
4.3. O Uso de Corticoide no Período Antenatal no Hospital Universitário.....	26
4.4. Composição da Amostra.....	27
4.5. Instrumentos Utilizados.....	27

4.6. Instrumento: PRIDI.....	28
4.7. Instrumento: Child Behavior Questionnaire - Effortfull Control (EC).....	30
4.8. Instrumento: SQD.....	31
4.9. Análises Estatísticas.....	31
4.10. Considerações Éticas.....	32
5. RESULTADOS.....	33
5.1. Tamanho da Amostra do Estudo.....	34
5.2. Desfechos.....	40
5.2.1. Desfechos de Crescimento.....	41
5.2.2. Desfechos do Desenvolvimento.....	44
6. DISCUSSÃO.....	54
7. CONCLUSÃO.....	60
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	62

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIG=	Adequados para a idade gestacional
ASQ=	Escala Ages and Stages
ASQ3=	Escala Ages and Stages revisão 2013
BSID III=	Escala Bayley de Desenvolvimento Infantil
CBQ-EC=	Instrumento CBQ-EC – Effortfull Control
DNPM=	Desenvolvimento neuropsicomotor
DPI=	Desenvolvimento da primeira infância
EC=	Effortfull control
ECN=	Enterocolite necrosante
GIG=	Peso grande para a idade gestacional
HPA=	Eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal
HU-USP=	Hospital Universitário da Universidade de São Paulo
IMC=	Índice de massa corpórea
IVH=	Hemorragia intraventricular
NIH=	Instituto Americano de Saúde
PIG=	Peso pequeno para a idade gestacional
PRIDI=	Proyecto Regional sobre Indicadores de Desarrollo Infantil
QI=	Coeficiente de inteligência
RDD=	Regression discontinuity design
RN=	Recém-nascido
RNPT=	Recém-nascidos prematuros
RNPT-T=	Recém-nascidos prematuros tardio
ROC=	Coorte de nascimentos da região oeste
ROP=	Retinopatia da prematuridade
SDQ=	Strengths and Difficulties Questionnaire
SDR=	Síndrome do desconforto respiratório
TCLE=	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
USP=	Universidade de São Paulo
WAZ=	Escore Z para peso corporal

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-	Diagrama Consort da composição da amostra.....	35
Figura 2-	Distribuição da estatura nas crianças aos 36 meses de vida em ambos os grupos.....	41
Figura 3-	Peso corporal aos 36 meses de idade de ambos os grupos.....	42
Figura 4-	IMC aos 36 meses de idade do Grupo 1 e o Grupo 2 (Controle).....	43
Figura 5-	PRIDI - Distribuição no escore Z.....	44
Figura 6-	CBQ-EC - Distribuição do escore Z.....	45
Figura 7-	SDQ – escore total - Distribuição no escore Z.....	46
Figura 8-	SDQ - Problemas emocionais - Distribuição no escore Z.	47
Figura 9-	SDQ - Problemas de conduta - Distribuição no escore Z.	48
Figura 10-	SDQ – Hiperatividade - Distribuição no escore Z.....	49
Figura 11-	SDQ - Problemas de comportamento com os pares - Distribuição no escore Z.....	50
Figura 12-	SDQ - Problemas de comportamento social - Distribuição no escore Z.....	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Distribuição da Idade Gestacional das 3624 crianças avaliadas aos 3 anos de idade na coorte ROC.....	36
Tabela 2-	Características dos participantes por grupo de estudo - (n=138).....	38
Tabela 3-	Estatura aos 36 meses de vida de ambos os grupos.....	41
Tabela 4-	Peso corporal aos 36 meses de vida de ambos os grupos.....	42
Tabela 5-	Índice de Massa Corpórea (IMC) aos 36 meses de vida de ambos os grupos.....	43
Tabela 6-	Resultados do instrumento PRIDI nas crianças aos 3 anos de idade em ambos os grupos.....	44
Tabela 7-	Resultados do instrumento CBQ-EC - Effortful Control, nas crianças aos 3 anos de idade em ambos os grupos..	45
Tabela 8-	Resultados do instrumento SDQ – Escore total, nas crianças aos 3 anos de idade em ambos os grupos.....	46
Tabela 9-	Resultados do instrumento SDQ – Problemas emocionais, nas crianças aos 3 anos de idade em ambos os grupos.....	47
Tabela 10-	Resultados do instrumento SDQ – Problemas de conduta, nas crianças aos 3 anos de idade em ambos os grupos.....	48
Tabela 11-	Resultados do instrumento SDQ – Hiperatividade, nas crianças aos 3 anos de idade em ambos os grupos.....	49
Tabela 12-	Resultados do instrumento SDQ – Problemas de comportamento com os pares, nas crianças aos 3 anos de idade em ambos os grupos.....	50
Tabela 13-	Resultados do instrumento SDQ – Problemas de comportamento social, nas crianças aos 3 anos de	

	idade em ambos os grupos.....	51
Tabela 14-	Regressões (univariadas) - Regressão de uma variável dependente de desenvolvimento e a variável independente “uso de corticoide”.....	52
Tabela 15-	Regressão ajustada para as variáveis de controle, utilizando este desfecho de desenvolvimento, SDQ – Problemas emocionais e o uso de corticoide antenatal (Grupo 1).....	53

Resumo

Coutinho FG. *Impacto do uso de corticóide antenatal no desenvolvimento neuropsicomotor de crianças nascidas prematuras tardias aos 3 anos de idade* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

A prematuridade afeta, globalmente, 10% dos nascimentos e é um conhecido fator de risco para a mortalidade neonatal e outras morbidades. De acordo com a OMS, a prematuridade é a primeira causa de mortalidade em crianças menores do que 5 anos e, no mundo inteiro, as taxas de nascimentos prematuros vêm aumentando nos últimos anos. Quanto mais prematuro é o bebê menos preparado estará seu organismo para enfrentar o mundo exterior, necessitando cuidados especiais para superar essas dificuldades. Os recém-nascidos pré-termos tardios (RNPT-T), definidos como nascimentos entre a 34 e 36 6/7 semanas de gestação constitui uma população de RNPT que merece atenção. Menos susceptíveis aos agravos supramencionados quando comparados as outras classificações de prematuros, geralmente os prematuros tardios são tratados como se fossem a termo e com baixo risco de morbidade. No entanto em função da estrutura e capacidade pulmonar ainda imaturas os prematuros tardios têm maior risco de problemas respiratórios que o RN a termo necessitando oxigenoterapia, ventilação mecânica pulmonar e admissão nas unidades de cuidados intensivos neonatais. Em função dessas complicações pulmonares no RNPT foi estabelecido o uso do corticóide antenatal. O Instituto Americano de Saúde (NIH) estabeleceu o uso materno de 12 mg de Betametasona a cada 24h por 2 dias ou Dexametasona 6mg de 12/12h por 4 dias como padrão de tratamento padrão. Evidências científicas apontam para as consequências tardias do uso do corticóide antenatal no desenvolvimento da criança nascida prematura. **Objetivo:** O presente projeto visa identificar alterações no desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) em crianças nascidas prematuras expostas ao corticoide durante o período intrauterino. **Metódos:** Trata-se de um estudo do tipo “**regression discontinuity design (RDD)**” comparando um grupo de RNPT que recebeu a terapia antenatal com corticoide (RNPT nascidos com até 34 semanas) e Grupo de RNPT que não receberam terapia antenatal com corticoide (RNPT com ≥ 35 semanas) dentro do universo de crianças seguidas na coorte ROC. **Resultados:** Dos 7066 nascimentos, foram eleitos 138 crianças nascidas prematuras, classificadas em 2 grupos: grupo 1, 43 crianças nascidas entre 34 a 34 6/7 semanas de vida que receberam terapia corticoide antenatal, conforme o protocolo da HU-USP, e o grupo 2, 95 crianças nascidas entre 35 a 35 6/7 semanas de vida que não receberam terapia corticoide antenatal. Os grupos foram avaliados aos 3 anos com os

instrumentos PRIDI, EC, SDQ. Não ocorreu significância estatística na avaliação dos instrumentos PRIDI e EC. Foi realizada uma regressão univariada em ambos os grupos com a avaliação do instrumento SDQ – Problemas emocionais, onde houve diferença estatística ($p < 0,01$) no grupo 1.

Descritores: Recém-nascido prematuro; Corticoide antenatal; Desenvolvimento infantil.

Abstract

Coutinho FG. *Impact of antenatal corticosteroid use on the neuropsychomotor development of children born prematurely at 3 years of age* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Prematurity affects 10% of births globally and is a known risk factor for neonatal mortality and other morbidities. According to WHO, prematurity is the leading cause of mortality in children under 5 years of age, and worldwide premature birth rates have been increasing in recent years. The more premature a baby is, the less prepared his body will be to face the outside world, needing special care to overcome these difficulties. Late preterm infants, defined as births between 34 and 36 6/7 weeks of gestation, constitute a population of preterm infants that deserves attention. Less susceptible to the aforementioned disorders compared to the other classifications of premature infants, late preterm infants are generally treated as if they were full term and with low risk of morbidity. However, due to the still immature pulmonary structure and capacity, late preterm infants have a higher risk of respiratory problems than full-term newborns requiring oxygen therapy, mechanical pulmonary ventilation and admission to neonatal intensive care units. Due to these pulmonary complications in preterm infants, the use of antenatal corticosteroids was established. The American Institute of Health (NIH) has set maternal use of 12 mg Betamethasone every 24h for 2 days or Dexamethasone 6mg 12 / 12h for 4 days as the standard treatment standard. Scientific evidence points to the late consequences of antenatal corticosteroid use on the development of preterm infants. **Objective:** This project aims to identify changes in neuropsychomotor development (DNPM) in premature infants exposed to corticosteroids during the intrauterine period. **Methods:** This is a regression discontinuity design (RDD) study comparing a group of preterm infants who received antenatal corticosteroid therapy (preterm infants born up to 34 weeks) and a group of preterm infants who did not receive antenatal corticosteroid therapy (Preterm infants \geq 35 weeks) within the universe of children followed in the ROC cohort. **Results:** Of the 7066 births, 138 preterm children were chosen, classified into 2 groups: group 1, 43 children born between 34 and 34 6/7 weeks of age who received antenatal corticosteroid therapy, according to the HU-USP protocol, and the group 2, 95 children born between 35 and 35 6/7 weeks of age who did not receive antenatal corticosteroid therapy. The groups were evaluated at 3 years with the instruments PRIDI, EC, SDQ. There was no statistical significance in the evaluation of the PRIDI and EC instruments. A univariate regression was performed in both groups with the assessment of the SDQ

instrument - Emotional problems, where there was a statistical difference ($p < 0.01$) in group 1.

descriptors: Preterm newborns; Antenatal corticoid; Child development.

1. INTRODUÇÃO

Os primeiros mil dias de vida do recém nascido (RN) compreendem desde a junção do espermatozóide com o óvulo e posterior multiplicação das células, com intensa diferenciação para a formação de órgãos e sistemas como cérebro, coração, pulmões, músculos e ossos. Por ser um período de intensa plasticidade, quaisquer alterações nesse período podem colocar em risco a formação dos órgãos e sistemas provocando consequências com vários níveis de comprometimento, que poderão perdurar durante toda a vida.

Em uma hipótese do fenótipo poupador¹ foi observado que o feto, quando submetido a qualquer agravo que resulte em diminuição no aporte de nutrientes, terá a programação de seu crescimento e desenvolvimento afetados. Esta restrição intrauterina terá impactos na vida extrauterina. É como se dentro do útero o feto fizesse uma previsão do ambiente pós-parto, em função do ambiente interno. Se o feto sofre restrições intraútero e, se o ambiente externo for de carência, o feto se programou para tal restrição na formação de certos órgãos e sistemas, sendo uma vantagem. Mas se o meio externo for de abundância, considera-se que houve uma incompatibilidade da programação fetal, que pode originar transtornos orgânicos na vida adulta.

Após o parto o RN com seu organismo fisiologicamente autossuficiente se firma. Mas o meio externo será determinante na evolução do crescimento e desenvolvimento. O cérebro do RN passa a se conectar de forma intensa formando uma rede neural muito complexa com um incontável número de sinapses possibilitando a aquisição de habilidades cognitivas essenciais. São várias as realizações nas áreas motora, visual, da linguagem e psicossocial nos primeiros mil dias de vida. Quaisquer problemas nessas áreas desencadearão consequências irreversíveis para o indivíduo.

A plasticidade neuronal é acentuada nos primeiros dois anos de vida. Todo esse complexo processo é intensamente influenciado pelo ambiente em que a criança está inserida. Isso significa que os ambientes físico e psíquico podem atuar de forma positiva, facilitando a formação da rede neuronal ou o inverso, de forma negativa, coibindo conexões ou até perdendo sinapses.

Portanto os primeiros dois anos (ou mil dias) de vida constituem o período em que o ser humano estrutura suas bases anatômicas, fisiológicas e psicoemocionais.

Os estudos em neurociência das últimas duas décadas explicitam que o período desde a concepção até a primeira infância, do nascimento até 3 anos de vida, é fundamental para o desenvolvimento do cérebro². Tendo em vista o acima exposto, novas evidências na literatura discutem a prestação de intervenções de qualidade nos primeiros anos como medida custo-efetiva, posto que podem reduzir patologias na saúde, melhorar o aprendizado acadêmico, reduzir o crime e a violência, aumentar a produtividade econômica e podem melhorar substancialmente a saúde deste futuro adulto⁴⁻⁶.

1.1. Prematuridade

A prematuridade afeta, globalmente, 10% dos nascimentos⁷ e é um conhecido fator de risco de mortalidade e morbidade neonatal. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, a prematuridade é a primeira causa de mortalidade em crianças menores do que 5 anos e, no mundo inteiro, as taxas de nascimentos prematuros vêm aumentando nos últimos anos⁸. A cada ano, 15 milhões de RN nascem antes de chegar a termo e aproximadamente 1 milhão destes RN morrem em função de complicações da prematuridade,

sendo que uma parte dos RN que sobrevive, sofrerá com algum tipo de incapacidade, comumente relacionada à visão, problemas auditivos ou cerebrais. Segundo o ACOG Committee¹¹, a duração da gestação é medida a partir do primeiro dia do último período menstrual normal. A idade gestacional é expressa em dias ou semanas completas (por exemplo: eventos que ocorrem de 280 a 286 dias após o início do último período menstrual normal são considerados como ocorridos na marca de 40 semanas de gestação), sendo definido⁹⁻¹¹:

- 1) Pré-termo
Menos de 37 semanas completas (menos de 259 dias) de gestação;
- 2) Termo
De 37 semanas a menos de 41 6/7 semanas (259 a 293 dias) de gestação;
- 3) Pós-termo
42 semanas completas ou mais (294 dias ou mais) de gestação.

Quanto mais prematuro é o RN menos preparado estará seu organismo para enfrentar o mundo exterior, necessitando cuidados especiais para superar essas dificuldades, normalmente relacionadas a:

- 1) Conservação do calor;
- 2) Dificuldades respiratórias;
- 3) Dificuldades alimentares (incapacidade de sucção);
- 4) Dificuldades visuais;
- 5) Baixa imunidade e consequentes infecções;
- 6) Maior susceptibilidade a hemorragias cerebrais durante o nascimento e problemas de oxigenação cerebral ocasionando lesões que comprometerão seu desenvolvimento posterior

Em função destas questões, as crianças nascidas prematuras estão mais expostas a sofrer complicações do que os RN de termo e, como dito anteriormente, a extensão dos agravos está relacionada ao grau de prematuridade do RN em função do seu estágio de desenvolvimento como um todo, sendo que podemos subcategorizar os RNPT, conforme a idade gestacional em¹²:

- 1) Prematuros extremos (menores de 28 semanas);
- 2) Muito prematuros (mais do que 28 até 32 semanas);
- 3) Prematuros moderados e tardios (mais do que 32 até 37 semanas)

Os recém-nascidos prematuros tardios (RNPT-T), definidos como nascimentos entre a 34 e 36 1/7 semanas de gestação são uma subcategoria dos pré-termos que merecem atenção. Membros da Academia Americana de Pediatria reconhecem que esta definição é arbitrária. O dia depois da 34ª semana completa de gestação (239º dia da gestação ou 34 6/7 semana de gestação após o último período menstrual) foi recomendado como limite inferior por ser frequentemente considerado como ponto de corte para as decisões obstétricas e como critério para admissão nos níveis 2 e 3 de cuidados intensivos neonatais.

1.2. Consequências da Prematuridade

A idade gestacional é o principal preditor de risco de comorbidades nas crianças nascidas prematuras. Apesar de recentes avanços na medicina perinatal e neonatal resultar em melhorias substanciais nos desfechos entre prematuros, as taxas de morbidade neonatal permanecem altas, particularmente entre os recém-nascidos mais prematuros.

As morbidades mais severas no período neonatal são: síndrome do desconforto respiratório (SDR), hemorragia intraventricular (IVH), enterocolite necrosante (ECN) e a retinopatia da prematuridade (ROP).

As morbidades respiratórias no período neonatal são resultantes no atraso da absorção do fluido alveolar ao nascimento (taquipnéia transitória do RN), deficiência de surfactante (SDR) e hipertensão pulmonar persistente. Um estudo indica que essas condições respiratórias são mais frequentes no RNPT-T comparado ao RN a termo (28.9% vs 5.3% respectivamente)¹³.

A IVH é outra complicação severa no período perinatal, resultado da ruptura de capilares intracerebrais. Sua patogênese está ligada a fragilidade da vasculatura, distúrbios no fluxo sanguíneo cerebral e alterações da coagulação muito presentes no RNPT¹⁴.

A ECN é uma comorbidade mais presente nos RNPT. Sua patologia e fisiologia ainda não são totalmente conhecidas. Estima-se uma incidência entre 4 a 7 %, sendo indicado a um terço dos pacientes o tratamento cirúrgico e a taxa de letalidade esteja entre 12 a 30%¹⁵. A longo prazo, os pacientes que sobreviveram têm alta possibilidade de complicações se comparados as crianças nascidas a termo¹⁶.

A ROP é uma doença proliferativa vascular que afeta a retina de RNPT com espectro clínico desde a regressão espontânea até a cegueira bilateral¹⁷. A ROP tem incidência de cerca de 3% nos RNPT extremos. Aumentando o risco em 6 vezes de desenvolver miopia e hipermetropia até os 6 anos de idade¹⁸.

De fato, RNPT-T apesar de prematuros, em geral, tem um curso mais benigno em comparação aos outros prematuros. As comorbidades da prematuridade, non entanto, podem persistir durante a infância e adolescência.

Um estudo de coorte na Noruega acompanhando 32.187 RNPT-T em um período de 20 anos relatou que 108 (0,3%) desses indivíduos apresentaram alterações emocionais e de comportamento. Além de, 781 (2,4%) dessas crianças nascidas entre 34 a 36 semanas de gestação apresentarem na vida adulta sequelas das comorbidades da prematuridade que as incapacitaram para o trabalho¹⁹.

1.3. Desenvolvimento Infantil

O desenvolvimento é uma área de conhecimento interdisciplinar que se dedica a entender como as capacidades do ser humano se modificam ao longo da vida, quais fatores externos podem influenciar ou determinar mudanças, verificar qual padrão é esperado para cada faixa etária. Apesar do desenvolvimento ocorrer ao longo da vida, é durante a infância e a adolescência que ele advém de forma mais intensa e contínua. Portanto é um campo que envolve desde os eventos genéticos, a realidade cultural, os processos bioquímicos, fisiológicos, sociais e históricos.

De acordo com a Organização Pan-Americana da Saúde²⁰ (2005, p.11)

O desenvolvimento da criança é um processo que se inicia desde a concepção, envolvendo vários aspectos, indo desde o crescimento físico, passando pela maturação neurológica, comportamental, cognitiva, social e afetiva da criança. Tem como produto tornar a criança competente para responder às suas necessidades e às do seu meio, considerando seu contexto de vida.

O desenvolvimento infantil está embasado no ganho de capacidades, na obtenção de diversas habilidades em algumas esferas ou domínios. A conquista de aptidões acontece em diferentes estágios da vida e é influenciada por fatores biológicos, herança genética, maturação do sistema nervoso central; como origem ambiental, relações afetivas, influencia sociocultural ou exposição a estresse. As capacidades mais complexas dependem da adequada estruturação das habilidades básicas que as antecedem.

De forma didática o desenvolvimento infantil se divide em domínios: desenvolvimento social/emocional, desenvolvimento cognitivo, desenvolvimento motor, desenvolvimento da fala e linguagem, e desenvolvimento adaptativo.

As habilidades adquiridas pela criança na primeira infância serão usadas posteriormente para criar habilidades complexas; por exemplo: a criança que não fala corretamente afeta sua autoestima, um componente importante no desenvolvimento social e emocional.

Outra habilidade é a aprendizagem social que é indispensável para a cognição. Um exemplo são os cuidadores que facilitam a troca de informações ajudando as crianças a se adaptarem ao meio em que elas estão inseridas. O desenvolvimento dessas habilidades segue uma ordem bastante previsível para quase todas as crianças.

Embora a ordem de aquisição de habilidades seja a mesma, cada criança tem uma velocidade particular para adquiri-las, havendo grande variabilidade entre as crianças. Essas diferenças estão relacionadas às características físicas e temperamentais únicas de cada criança e ao ambiente e contexto cultural onde crescem e se desenvolvem.

As habilidades e o comportamento adaptativo são necessários para realizar as atividades diárias, sendo uma parte ampla do desenvolvimento que se refere a capacidade da criança funcionar de forma independente do seu ambiente. Porém, uma parcela importante dessas habilidades adaptativas necessita, como pré-requisito, de maturidade física e de sequências de comportamentos aprendidos.

O comportamento adaptativo se desenvolve principalmente na primeira infância e inclui responsabilidade social, habilidades de atividades da vida diária, autossuficiência e ajuste social. A responsabilidade social inclui a capacidade de uma criança interagir com outras crianças e com adultos²¹.

O estado de saúde da criança é determinante para o desenvolvimento neuropsicomotor na primeira infância, pois está em constante evolução e uma patologia pode determinar a parada ou involução do seu desenvolvimento. Dessa forma, a avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor neste período deve ser ampla e detalhada, compreendendo a análise do desempenho funcional, social e emocional da estabilidade, mobilidade e organização motora da criança²².

1.4. Avaliação do Desenvolvimento da Criança

Dentre as várias escalas de avaliação do desenvolvimento da criança as mais frequentemente usadas são: a escala ages and Stages (ASQ) criada em 1980 e revisada em 2009 que avalia o desenvolvimento motor grosso e fino, capacidade de resolução de problemas, habilidade psicossocial e habilidade de comunicação (ASQ3). É utilizado na faixa etária de 2 a 66 meses de idade.

O teste de desenvolvimento, Bayley Scale of Infant Development (Bayley II e III), criado em 1953 por Nancy Bayley e atualizado em 2005, encontra-se em sua versão III. Avalia motricidade grossa e fina, linguagem, cognição e comportamento social. Utilizado na faixa etária de 1 a 42 meses de idade²³.

O Teste de Denver desenvolvido por Frankenburg e Dodds em 1967 e revisado em 1992 para a versão II, faz a avaliação da motricidade ampla, da motricidade fina, do comportamento psicossocial e da linguagem.

O Teste de Denver II é o mais utilizado no Brasil²⁴ devido a fácil aplicação em ambulatórios, unidade de saúde, hospitais e centro especializados. Mas semelhante aos outros testes descritos não avaliam o aspecto emocional e o temperamento, necessitando de acompanhamento de uma equipe multidisciplinar.

1.5. Anatomia, Histologia e Fisiologia pulmonar

No meio intrauterino o sistema respiratório passa por importantes alterações desde sua formação. Durante o estágio pseudoglandular do desenvolvimento pulmonar fetal, as vias aéreas estão totalmente formadas em um estágio inicial de cerca de 16 semanas de idade gestacional. Entre as semanas 16 e 24, o calibre dessas estruturas condutoras aumenta na fase tubular, e na fase cística, entre as semanas 24 e 36, as vias aéreas pré-acinares crescem, bronquíolos se desenvolvem e formam-se os ácinos. A via aérea continua a crescer após o nascimento, dobrando de diâmetro e triplicando de comprimento, até a idade adulta²⁵.

Por outro lado, durante o estágio cístico do desenvolvimento pulmonar, os alvéolos não começam a se desenvolver até cerca de 28 semanas de

gestação. Eles continuam a se desenvolver até os 3 anos de idade após o nascimento e continuam a se reproduzir e aumentar de tamanho até o início da idade adulta.

Depois do nascimento, em função da estrutura e capacidade pulmonar ainda imaturas os prematuros tardios têm maior risco de problemas respiratórios, necessitando por vezes de terapias de oxigenação, ventilação mecânica pulmonar e admissão nas unidades de cuidados intensivos neonatais.

De 34 6/7 a 36 6/7 semanas de gestação, as unidades respiratórias terminais do pulmão evoluem a partir de sáculos alveolares alinhadas com células epiteliais, pneumócitos, tipo II. Durante o período alveolar, os capilares pulmonares também começam a se abaular para o espaço de cada saco terminal e os tamanhos de grupo adulto de surfactante são atingidos, com efeito, esta estrutura pulmonar imatura pode estar associada a atraso intrapulmonar na absorção de fluidos, insuficiência de surfactante e troca gasosa ineficiente.

O corticoide, diferentemente de outras formas de esteroides, atravessa a barreira hemato-placentária²⁶. Seu efeito no pulmão promove a maturação da estrutura alveolar, induzindo as células pneumócitos tipo 2 a aumentarem a produção de surfactante, o que diminui a tensão de superfície do alvéolo, a ativação da enzima óxido nítrico sintetase com efeito sobre o fluxo sanguíneo pulmonar melhorando a adaptação pulmonar no nascimento e aumentando a retirada do líquido alveolar para o interstício e conseqüentemente otimizando a relação ventilação/perfusão²⁷⁻²⁹.

Em função dessas complicações e com vistas a minimizar a sua ocorrência, um estudo forneceu bases científicas para o uso do corticosteroide antenatal³⁰. Nesse estudo foram acompanhadas 282 gestantes entre 24 a 36 semanas de gestação com risco de parto prematuro, classificadas em 2 grupos: um grupo que fez uso de corticoide antenatal e o outro que fez uso de placebo. O estudo estabeleceu a relação sobre o uso de corticoide antenatal e a redução, a curto prazo, das comorbidades da prematuridade, com EN, SDR, IVH, além do aceleração do amadurecimento pulmonar.

Um estudo de revisão com mais de 20 meta-análises publicadas antes de 1993 sobre o uso de corticoide antenatal composto por 3.885 mulheres e 4.269 RN reforça os benefícios para o feto do uso de corticoide na gestação³¹.

Em 1994 foram testados vários esquemas de administração antenatal de glicocorticóides. O Instituto Americano de Saúde (NIH) estabeleceu o uso materno de 12 mg de Betametasona a cada 24h por 2 dias ou Dexametasona 6mg de 12/12h por 4 dias era suficiente para reduzir a mortalidade e morbidade nos prematuros e acelerar o amadurecimento pulmonar.

1.6. Posologia do Corticoide

A literatura apresenta artigos sobre uso de dose única versus múltiplas doses de corticoide. Em um estudo retrospectivo com 150 prematuros, comparando um único curso de corticosteroides antes de 28 semanas de gestação e outro grupo que além do uso de corticoide fez um reforço da medicação entre 28 e 34 semanas de gestação. Nesta análise, foi encontrado um efeito benéfico do reforço com uma redução do desconforto respiratório e dias de ventilação mecânica³².

Outro estudo randomizado, duplo cego e controlado por placebo em 249 pacientes que receberam um tratamento completo com corticosteroides antes de 34 semanas de gestação e que ainda estavam grávidas sete dias depois. As pacientes foram então randomizadas para receber uma injeção complementar de corticoide ou uma injeção de placebo. Os autores constataram que, se o parto ocorresse dentro de 24 horas após a injeção, havia um aumento da necessidade de surfactante ao nascimento e uma tendência para aumentar a dificuldade respiratória. Por outro lado, se o parto ocorresse mais de 24 horas após a injeção, nenhuma redução nas complicações da prematuridade era observada³³.

Outro estudo científico³⁴ avaliou a eficácia e segurança do uso de corticoide comparando um curso único a doses repetidas e sugeriu que o uso de doses repetidas poderia ser prejudicial ao desenvolvimento da criança. Mesmo com vários estudos sobre o uso de múltiplas doses de corticoides, tem-se mantido o protocolo do Instituto Americano de Saúde³⁵ com o uso de dose única, suficiente para manutenção dos efeitos protetivos para o prematuro.

Em um recente estudo realizado em 2017 no qual foram reunidas pesquisas randomizadas com 7.774 mulheres e 8.158 crianças, os autores observaram que não havia evidências definitivas que o corticoide antenatal funcionasse de maneira diferente segundo diferentes protocolos, uso de curso único ou repetições semanais de corticoide³⁶.

Desse modo, e conforme a Declaração de Helsinque (2013, p.2191) “Mesmo as melhores intervenções comprovadas devem ser avaliadas continuamente por meio de pesquisas para sua segurança, eficácia, eficiência, acessibilidade e qualidade.”³⁷, concluímos que a dose única de corticoide

antenatal é uma terapia antiga, que deve ser reavaliada na era da assistência perinatal moderna para verificar a segurança e a eficácia de seu uso.

Os efeitos do corticoide no RNPT promovem maturação da estrutura e diferenciação citológica estimulando a produção e secreção do surfactante, o que aumenta a complacência e o volume pulmonar máximo. Além disso, o corticoide estimula diferenciação em pelo menos 15 diferentes tecidos, incluindo o cérebro³⁸.

Por outro lado, evidências científicas apontam para as consequências tardias do uso do corticoide antenatal no desenvolvimento da criança.

Apesar da redução da morbidade e sequelas pulmonares no RNPT, alguns estudos de acompanhamento de longo prazo dos RNPT que utilizaram corticóide antenatal, avaliaram a eficácia e a segurança sobre o desenvolvimento neurológico, motor e psicossocial ao longo da vida da criança.

Em um estudo multicêntrico com 14.338 crianças nascidas prematuras que receberam dose de corticóide antenatal houve redução do perímetro cefálico peso ao nascimento, independente de outros fatores³⁹.

Outros estudos clínicos controlados randomizados sobre desenvolvimento⁴⁰⁻⁴³, realizaram o acompanhamento das crianças até 7 anos de idade, mas os autores obtiveram dados inconsistentes sobre alterações no desenvolvimento neurológico, motor e psicossocial.

Em 2006 um estudo multicêntrico Australiano⁴⁴ sobre o uso de doses repetidas de glicocorticoide antenatal com 489 RNPT realizou acompanhamento dessas crianças até 2 anos de idade, os resultados não apresentaram alterações no neurodesenvolvimento e no comportamento.

No entanto, uma revisão de 2014 destacou que mesmo um único curso de glicocorticoide pré-natal pode resultar em uma redução de 18% no peso ao nascer, uma diminuição de 9% no perímetro cefálico, uma diminuição de 6% no comprimento do corpo, bem como anormalidades placentárias quando comparado a um grupo de recém-nascidos a termo que não fizeram uso da medicação⁴⁵.

Outro estudo multicêntrico⁴⁶ avaliou 344 RNPT dos quais 71 fizeram uso de corticoide antenatal, e foi realizado o acompanhamento dessas crianças por 19 anos. O estudo mostrou a associação entre uso de corticoide na gestante e a alteração do coeficiente de inteligência (QI) e alteração comportamental do adulto jovem.

Em 2016 um artigo apresentava um estudo randomizado⁴⁷, com 1.146 crianças prematuras <32 semanas que receberam múltiplas doses de corticoide e foram acompanhadas avaliando-se seu desenvolvimento neuropsicomotor até 6 a 8 anos de idade. Os autores concluíram que os resultados em meados da infância mostraram que a exposição precoce a repetidas doses de corticosteroides antenatais não teve nenhum efeito adverso na função neurocognitiva posterior, incluindo atenção e comportamento, com uma pequena exceção, sugerindo que o achado anterior de efeito nos escores de atenção pode ter sido um erro tipo 1 ou refletiu um atraso de desenvolvimento específico.

Na nova Estratégia Global para Mulheres, Crianças e Saúde dos adolescentes 2016-2030, um dos propósitos fundamentais é assegurar que todas as crianças terão chances iguais de prosperar, e não simplesmente sobreviver⁴⁸.

Contudo, continuam a existir lacunas significativas de conhecimento, incluindo a relevância do benefício do uso de corticoide para gestações em RNPT, a relação risco-benefício para usos expandidos de corticóide antenatal, como prematuridade tardia e cesárea eletiva a termo, e a eficácia e segurança da medicação em ambientes de baixo recurso⁴⁹.

Para que consigamos seguir adiante na formulação das políticas públicas, baseadas em evidência científica, é necessário o desenvolvimento de estudos rigorosos das intervenções e cuidados antenatais e neonatais e sua avaliação de impacto de curto, médio e longo prazo.

1.7. O Contexto Brasileiro

Em 2009 foi criado o projeto de pesquisa “Nascer no Brasil”, um inquérito nacional de base hospitalar, para realizar estudos de aprofundamento sobre as repercussões dos excessos de procedimentos sobre desfechos maternos e neonatais.

A taxa de incidência de partos cesáreos teve um grande aumento de 38% em 2000 para 50,6% em 2009, se convertendo na principal forma de nascimento no Brasil⁵⁰. Em comparação a dados internacionais, a Organização Mundial da Saúde conduziu um estudo em 2008 no Brasil, que demonstrou que aproximadamente 1.000.000 de partos cesáreos eram realizados desnecessariamente⁵¹.

Em 2016 no Brasil a taxa de prematuridade foi de 11,5%, quase mais de duas vezes superior a observada em países europeus⁵², sendo 74% de prematuros tardios, ou seja, entre 34 e 36 semanas gestacionais. Muitos casos podem decorrer de uma prematuridade iatrogênica.

Com relação ao uso de corticoide no período antenatal, atualmente no Brasil, se mantém o protocolo internacional do NIH de 1994, que preconiza a aplicação de corticoide em toda gestante de risco para parto prematuro e que esteja com menos de 34 semanas de gestação. Tal protocolo visa o amadurecimento pulmonar desses RNPT, mas não considera se a medicação age em outros órgãos e sistemas podendo causar vários distúrbios.

Tendo em vista os dados acima expostos, tanto da falta de atualização do protocolo de uso de corticoide antenatal no Brasil, como a contraindicação dos achados internacionais, no que diz respeito ao impacto do uso de corticoide no desenvolvimento neuropsicomotor da criança, faz-se necessária a continuidade desse tipo de investigação, de maneira a oferecer informações consistentes para os formuladores de protocolos e políticas públicas na área do desenvolvimento infantil.

2. JUSTIFICATIVA

O presente projeto visa identificar alterações no desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) precoce em crianças RNPT que foram expostas ao corticoide durante o período intrauterino comparadas à crianças RNPT não expostas ao uso de corticoide antenatal.

3. OBJETIVOS

Avaliar o uso do corticoide no período antenatal para as gestantes de risco de parto prematuro tardio e seu impacto no desenvolvimento neuropsicomotor do RNPT aos 3 anos de idade.

4. MÉTODOS

4.1. Desenho do Estudo

Tendo em vista que todas as gestantes até a 34^a semana de gestação recebem corticoide no Hospital Universitário e, considerando que tal linha de corte está baseada em informações pouco precisas (data da última menstruação declarada pela gestante, na falta de exames de ultrassonografia disponíveis), o desenho do estudo escolhido foi o “*regression discontinuity design* (RDD)”, um desenho quasi-experimental que pretende investigar casualidades utilizando as faixas “abaixo e acima” do *cutoff* estabelecido para a aplicação de uma intervenção.

Comparando-se os grupos imediatamente contíguos dos dois lados da linha de corte é possível estimar a média do efeito tratamento. Tal desenho é utilizado quando a randomização não é possível. Tal modelo, inicialmente aplicado por Thistlewait e Campbell, tem sido gradativamente incorporado na área da saúde⁵³.

Dessa forma, já foi avaliado o impacto do uso de corticoide antenatal no desenvolvimento da criança aos 36 meses de idade por meio da comparação do grupo de crianças nascidas de 34 semanas, que receberam corticoide conforme o protocolo, com o grupo de crianças nascidas de 35 semanas, que não receberam corticoide, no período de 2012-2014 no Hospital Universitário Universidade de São Paulo (USP).

4.2. Contexto

A Coorte ROC foi realizada na região oeste da cidade de São Paulo, na microrregião do Butantã, que segundo os dados demográficos do município de

São Paulo, entre 2012 a 2014, apresentou incidência de recém-nascidos prematuros entre 10,9% a 11,1%. 12,4% das gestantes tinham menos de 20 anos e 21,9% mais de 35 anos. A cobertura pré-natal com mais de 7 consultas se mantinha em 76%⁵³⁻⁵⁵.

A coorte de nascimentos da Região Oeste – ROC projeto de pesquisa iniciado em 2012, coordenado pela orientadora do presente estudo, oferece um cenário único para avaliação de insultos sofridos durante os primeiros 1000 dias e seus impactos no desenvolvimento neuropsicomotor. A coorte ROC conta com 6207 crianças nascidas entre abril de 2012 e abril de 2014 no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU-USP), o maior hospital público da região oeste. Na ocasião, eram realizados cerca de 300 partos por mês neste hospital, representando cerca de 40% de todos os partos na região do Butantã e mais de 80% dos partos de mães SUS dependentes da região.

As mães e crianças foram arroladas durante o período de internação pós-parto, nas enfermarias do HU-USP sendo critério de inclusão residir na região oeste do município de São Paulo. Do total de 7066 partos realizados no HU-USP durante o período, 6207 eram de residentes da região oeste do município e as díades mãe/criança foram arroladas na coorte ROC. As visitas domiciliares foram realizadas por equipe de agentes comunitários de saúde contratados e treinados que fizeram aplicação dos instrumentos de avaliação do desenvolvimento nas crianças aos 3 anos de idade. A linha de base da coorte ROC compreende as informações do prontuário médico (peso ao nascer, idade gestacional, tipo de parto, idade da mãe, apgar scores, complicações do parto, etc.), além disso foi aplicado questionário

socioeconômico e de hábitos durante a gestação durante a internação pós-parto. As ondas de seguimento aconteceram aos 6 meses, 12 meses, 36 meses e 72 meses. A taxa de seguimento aos 36 meses foi de aproximadamente 70%.

Informações da linha de base: idade da mãe, raça da mãe, tempo de gestação, data de nascimento do RN, sexo do RN, etnia do RN, natimortalidade, anomalias congênitas, peso de nascimento, estatura, classificação do tempo de gestação (prematureo, termo e pós-termo), perímetros cefálico, abdominal e torácico, Apgar scores, capurro, além do resumo de alta da mãe e do RN.

Follow up de 36 meses: Aos 36 meses, as crianças receberam uma visita domiciliar, e nessa ocasião, foram avaliados, entre outros, os seus desfechos de crescimento (peso e altura) e desenvolvimento motor, cognitivo, linguagem e socioemocional, por meio do instrumento PRIDI e desenvolvimento socioemocional utilizando os instrumentos *Strengths and Difficulties Questionnaire* (SDQ) e Child Behavior Questionnaire – effortful control.

A primeira etapa para elaboração do presente projeto foi a verificação da idade gestacional, não disponível como variável presente no registro de informações médicas de nascimento do HU-USP (prontuário eletrônico HU-USP). Dessa forma, o autor deste estudo realizou a classificação da idade gestacional a partir das informações do resumo de alta do paciente, constantes no prontuário HU. No prontuário eletrônico são anotadas apenas a classificação do tempo de gestação (pré-termo, termo ou pós-termo) e a classificação pelo método de Capurro.

Tendo em vista as informações registradas pelos médicos no momento da alta hospitalar, o tempo de gestação em semanas foi codificado, criando-se nova variável no banco de dados. Utilizando as definições de pre-termo anteriormente expostas, foram classificados como RN pré-termo todos os nascimentos com menos de 37 semanas de gestação; RN de termo, os nascidos com idades gestacionais entre 37 a 41 semanas e 6 dias; e como pós-termo iguais e a maiores de 42 semanas de gestação

4.3. O Uso de Corticoide no Período Antenatal no Hospital Universitário

No hospital Universitário, HU-USP, o procedimento protocolar para as gestantes que entram em trabalho de parto antes da 38ª semana de gestação é definido conforme o estágio de desenvolvimento fetal, determinado pelo tempo de gestação, aferido segundo a data da última menstruação e ultrassonografia, se houver. O uso de corticóide antenatal é padronizado para gestações até a 34ª semana completa, sendo aplicadas duas doses de Betametasona em intervalos de 12 horas. Gestantes com mais de 34 semanas completas, ou seja, de 35 semanas em diante, não recebem corticoide, mesmo considerando-se a relatividade da informação utilizada para aferição da idade gestacional, fato que torna tal linha de corte arbitrária, conforme descrito anteriormente.

4.4. Composição da Amostra

- Critérios de Inclusão
 - Nascidos vivos no HU-USP que tenham registrado no resumo de alta, o tempo de gestação de 34 -35 6/7 semanas.

- Critérios de Exclusão
 - Sem relato da idade gestacional no prontuário;
 - Crianças com má-formação do sistema nervoso central, encefalopatia anóxica pelo apgar de 1 e 5 minutos de vida e infecções do grupo TORCHS;
 - Crianças que não tenham sido avaliadas no seguimento de 3 anos da coorte ROC.

Aos 36 meses de idade (de 2015 a 2019), as crianças participantes da Coorte ROC receberam uma visita domiciliar para avaliação do desenvolvimento. Os dados foram coletados por avaliadores com ensino médio completo e experiência em coleta de dados de campo. Os avaliadores receberam um treinamento específico para aplicação dos instrumentos que envolveu um módulo teórico e um módulo prático. Antes do início da coleta de dados, foi realizado o teste de correlação intra-avaliadores para garantir a homogeneidade das informações. Os dados foram coletados em formulários específicos via tablets.

4.5. Instrumentos Utilizados

Evidências atuais confirmaram a importância de investir no desenvolvimento da primeira infância (DPI) para melhorar o status econômico,

de saúde e educacional de indivíduos, comunidades e nações^{56,57}. Existe no Brasil uma escassez de instrumentos para a avaliação global do desenvolvimento infantil de 0 a 3 anos, devidamente validados e adaptados culturalmente.

Estudos anteriores usaram avaliações diretas bem validadas do funcionamento das crianças, por exemplo, a Escala Bayley de Desenvolvimento Infantil – BSID III, para avaliar a eficácia da intervenção local neste grupo etário.

Ao mesmo tempo, o custo, o tempo e o treinamento necessários para a implementação confiável dessas avaliações individuais impedem seu uso para examinar um grande número de crianças dentro de amostras representativas da população, além disso, a comparabilidade entre culturas dessas ferramentas permanece relativamente não testada.

Na coorte ROC, os dados quantitativos de desenvolvimento infantil foram obtidos por instrumentos públicos já validados, como o PRIDI, CBQ/EC e SDQ.

Estes instrumentos foram escolhidos para avaliar o desenvolvimento psicomotor, da linguagem e cognição pelo PRIDI; o temperamento da criança através do CBQ/EC e a avaliação psicológica pelo SDQ.

4.6. Instrumento: PRIDI

O escore de desenvolvimento cognitivo/motor/linguagem e socioemocional segundo o instrumento PRIDI – Proyecto Regional sobre Indicadores de Desarrollo Infantil⁵⁸, lançado em 2009 pelo banco Interamericano de Desenvolvimento, sendo a primeira iniciativa no mundo

deste gênero. O escore PRIDI foi criado com os objetivos de “comparar regionalmente dados baseados na população e relevantes sobre o desenvolvimento infantil em amostras nacionalmente representativas e identificar lacunas no desenvolvimento infantil entre diferentes grupos de crianças entre os países: Costa Rica, Nicarágua, Paraguai e Peru”.

O instrumento se fundamenta em 3 pilares:

- 1) Desenvolvimento de maneira integral com uso de instrumentos que captem essa abrangência;
- 2) As crianças devem ser capazes de alcançar marcos e competências básicos de desenvolvimento antes de entrar na escola, independentemente de sua raça, sexo, origem socioeconômica, origem, idioma ou qualquer outro discriminador;
- 3) Comparar dados detalhados de cada região/país sobre o desenvolvimento infantil para informar e orientar políticas, particularmente para as crianças mais desfavorecidas.

A definição do desenvolvimento infantil consta de um processo abrangente e integrado que engloba vários domínios que se comunicam, incluindo: cognitivo, linguagem, emocional, saúde, social, motor, funções executivas, etc. Destes, o PRIDI mede quatro: cognição, linguagem, comunicação, socioemocional e motor. A avaliação do PRIDI também compreende o ambiente onde a criança está inserida, as características sócio-econômicas dos cuidadores e as características da comunidade.

O desenvolvimento infantil surge e é afetado pela interação de diversas variáveis contextuais da casa, da comunidade e dos pais. Uma ampla literatura

fala sobre o impacto que esses e outros fatores têm no desenvolvimento infantil.

Os dados gerados pelo PRIDI permitem que os países façam o acompanhamento do padrão no progresso do desenvolvimento infantil entre regiões e países, o que orienta os governos sobre a melhor maneira de atender às necessidades das crianças pequenas e suas famílias.

O processo de validação do instrumento para a língua portuguesa e contexto brasileiro foi realizado pelo Banco Interamericano de Desenvolvimento e pelo grupo de pesquisa da coorte ROC em 2014 (ainda não publicado).

4.7. Instrumento: Child Behavior Questionnaire - Effortful Control (EC)

O CBQ Effortful Control, em português, Controle de Esforço com a base teórica fornecida pelo modelo estrutural psicobiológico de temperamento de Rothbart e o suporte empírico a partir de estudos analíticos de múltiplos fatores, incluindo dados de diferentes grupos culturais^{59,60,61}. O instrumento EC geralmente inclui atributos de temperamento, como focalizar e mudar a atenção, inibir uma resposta quando uma situação exige, e responder à estimulação em troca de pequenas recompensas⁶². Mais formalmente, EC refere-se à capacidade de inibir uma resposta dominante para realizar uma resposta subdominante.

O temperamento ou caráter do indivíduo pode ser alterado pelo ambiente o que pode influenciar o desenvolvimento infantil. Alguns estudos sobre desenvolvimento psico-emocional têm apontado a relevância do temperamento como influência direta na formação de um ser humano saudável.

4.8. Instrumento: SDQ

O instrumento SDQ, em português, Questionário de Pontos Fortes e Dificuldades, é uma ferramenta de triagem para medir o ajustamento psicológico em crianças e tem como objetivo detectar quaisquer problemas emocionais ou comportamentais em crianças de 3-16 anos. Existem versões disponíveis que podem ser preenchidas por cuidadores ou professores quando as crianças são muito jovens.

O questionário é composto de 25 itens divididos em 5 grandes áreas: Sintomas emocionais, problemas de conduta, hiperatividade/desatenção, problemas de relacionamento e comportamento pró-social.

Tem sido amplamente utilizado em grandes estudos epidemiológicos internacionalmente, pois é bem adaptado para estudos da população em geral, sendo uma medida dimensional em toda a sua gama.

Estudos anteriores confirmaram o SDQ como uma medida satisfatória e confiável para medir a adaptação e risco de psicopatologia em crianças e adolescentes⁶³. Um estudo anterior fez a validação do instrumento para pré-escolares entre 3 a 4 anos de idade⁶⁴.

4.9. Análises Estatísticas

Para realização do presente estudo foram utilizados os bancos de nascimento e de avaliação de 36 meses da coorte ROC. A nova variável “idade gestacional” foi acrescida ao banco, por meio do identificador único IDROC. Foram utilizadas análises de regressão lineares univariadas e multivariadas para verificação da correlação entre o uso de corticoides durante a gestação e

desfechos de desenvolvimento aos 36 meses. Todas as análises foram realizadas com o software Stata 15 SE.

4.10. Considerações Éticas

O presente estudo foi submetido ao comitê de ética em pesquisa da FMUSP, tendo sido aprovado em 28/12/2012, sob o protocolo N° 01604312.1.0000.0065. Todos os participantes assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

5. RESULTADOS

5.1. Tamanho da Amostra do Estudo

Entre abril de 2012 e abril de 2014, nasceram 7066 crianças HU-USP, o maior hospital público da região oeste da cidade de São Paulo. Estes nascimentos representam mais de 80% dos partos de mães SUS dependentes da região.

A coorte de nascimentos da região oeste (ROC) da cidade de São Paulo-SP, elegeu 6124 crianças para serem acompanhadas até os 3 anos de idade. Após exclusões, no seguimento de 36 meses foram avaliadas 3624 crianças. O fluxo de participantes do estudo está apresentado na Figura 1.

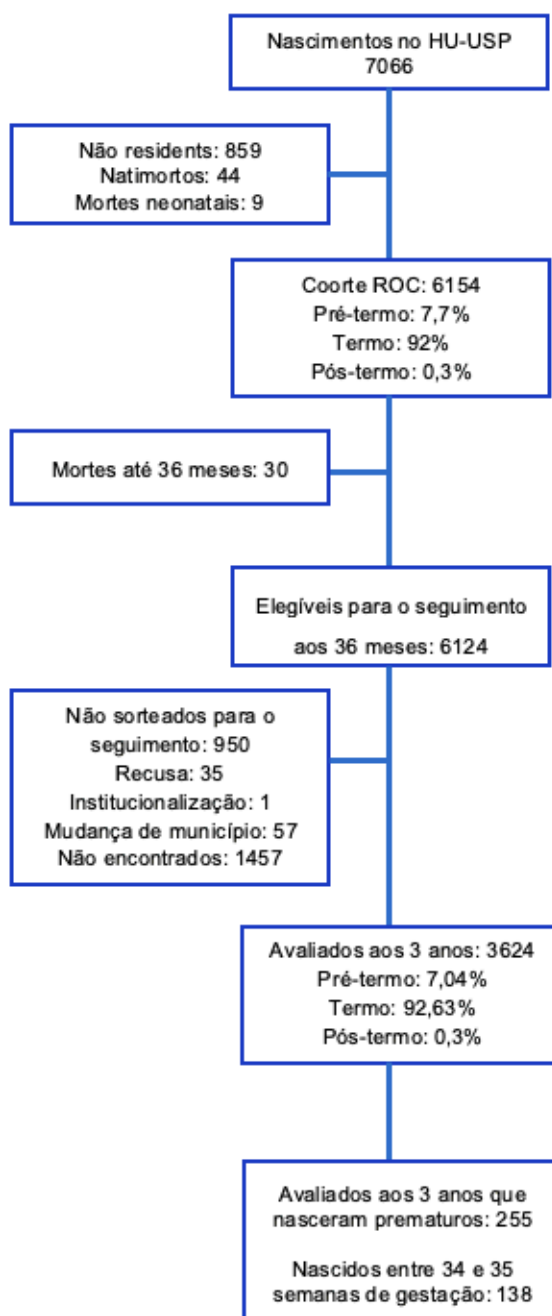


Figura 1 - Diagrama Consort da composição da amostra

Dentre os 3624 nascimentos das crianças acompanhadas aos 36 meses, 660 (18,21%) observações não continham dados de idade gestacional no resumo de alta e foram excluídas. 255 nascimentos foram prematuros sendo 138

prematuros entre 34 a 35 semanas de gestação. A distribuição da idade gestacional dos participantes da coorte ROC está apresentada na Tabela 1.

Tabela 1 - Distribuição da Idade Gestacional das 3624 crianças avaliadas aos 3 anos de idade na coorte ROC

Idade gestacional (semanas)	Frequência	Porcentagem
26	3	0.08
27	2	0.06
28	5	0.14
29	3	0.08
30	7	0.19
31	6	0.17
32	5	0.14
33	9	0.25
34	43	1.19
35	95	2.62
36	87	2.40
37	130	3.59
38	1,168	32.23
39	426	11.75
40	440	12.14
41	523	14.43
42	12	0.33
Sem dados	660	18.21
Total	3.624	100.00

Composição da Amostra

Para a realização do estudo proposto, utilizamos os dados coletados na ocasião do nascimento e na visita domiciliar aos 3 anos de 138 crianças nascidas prematuras tardias, na coorte ROC classificadas em dois grupos: Grupo1

crianças nascidas prematuras tardias que, conforme o protocolo do HU-USP receberam a terapia antenatal com corticoide (RN nascidos com 34 a 34 6/7 semanas) e Grupo 2 de crianças nascidas prematuras tardias, mas que não receberam terapia antenatal com corticoide (RN com 35 a 35 6/7 semanas). Como dito anteriormente, tais informações estão disponíveis no resumo de alta, no banco de dados da coorte ROC.

A Tabela 2 apresenta as características dos participantes por grupo de alocação. As variáveis utilizadas foram: sexo, peso e estatura ao nascimento, pela etnia, pelo peso corporal aos 3 anos de idade conforme Escore Z, pelo estado civil, escolaridade, renda mensal e situação financeira dos cuidadores. Dos 138 RNPT, segundo a idade gestacional a distribuição no grupo 1 foi de 31,16% (43 RN) e do grupo 2 foi de 68,14% (95 RN), o peso para idade gestacional ao nascimento eram cerca de 81,16%, (112 prematuros) foram adequados para a idade gestacional (AIG). Conforme o sexo de nascimento, houve predominância do sexo feminino com 57,25%, com maioria da etnia parda (31,88%), salientamos que 36,96% da amostra estudada não continha dados sobre raça no prontuário.

No acompanhamento pós-parto, foram identificados 17,89% no grupo 2 de possível ou provável depressão pós-parto, segundo a escala de edimburgo.

Na classificação de peso aos 3 anos de idade das crianças, houve magreza em torno de (15,79%) no grupo 1 e (20,93%) no grupo 2.

No que se refere ao estado civil dos cuidadores, (36,96%) eram casados e na faixa etária entre 32 a 34 anos de idade.

Tabela 2 - Características dos participantes por grupo de estudo - (n=138)

Variáveis	n= 43	n= 95
Características ao Nascimento		
IG ao nascimento	Grupo 1	Grupo 2
34 semanas	43	-
35 semanas	-	95
Sexo ao Nascimento		
Masculino	19	26
Feminino	20	37
Etnia		
Sem dados	23	16
Branco	19	12
Pardo	18	10
Negros	3	1
Classificação do peso Segundo idade gestacional		
Peso adequado para a idade gestacional (AIG)	34	48
Peso grande para a idade gestacional (GIG)	1	0
Peso pequeno para a idade gestacional (PIG)	5	15
Peso de nascimento do RN (em g)		
N de crianças	39	63
Média	2371,28	2459,52
Desvio-padrão	406,32	343,92
Mínimo	1795	1725
Máximo	3495	3120
Estatura do RN ao nascimento (em cm)		
N de crianças	38	63
Média	45.02	45.39
Desvio-padrão	2.59	2.34
Mínimo	41	33
Máximo	51	49
Classificação de peso aos 3 anos		

Escore de peso WAZ<-2 (magreza)	Grupo 1	Grupo 2
Não	31	74
Sim	9	15
Sem dados	3	6
Escore de peso WAZ>+2 (obesidade)		
Não	32	81
Sim	8	7
Sem dados	3	7
Características do cuidador		
Idade cronológica do cuidador	Grupo 1	Grupo 2
N de cuidadores	28	48
Média	30.89	33.25
Desvio-padrão	11.36	11.35
Mínimo	10	20
Máximo	71	70
Etnia do cuidador		
Sem dados	17	23
Branca	9	20
Parda	12	17
Negra	1	3
Estado civil do cuidador		
Sem dados	1	3
Solteiro	12	15
Casado	17	23
Viúvo	0	1
Divorciado	1	3
Outro	6	13
Vivem Juntos	2	6
Maior grau de escolaridade do cuidador		
Sem dados	2	5
Não frequentou escola	1	1
Ensino fundamental	10	20
Ensino médio	24	32

Ensino superior	2	5
Renda mensal da família do cuidador (em R\$)		
N de cuidadores	16	25
Média	1346.37	1533.32
Desvio-padrão	745.98	1134.11
Mínimo	0	0
Máximo	2500	5500
Situação financeira do cuidador		
Sem dados	16	21
Muito segura	2	2
Mais ou menos segura	9	19
Com alguns problemas financeiros	9	18
Com sérios problemas financeiros	3	3
Recebimento do programa Bolsa Família		
Sem dados	0	4
Não recebe	30	44
Sim recebe	9	15

Características maternas

Escala de Edimburg de Depressão Pós-Parto

Escore > 13 pontos	Grupo 1	Grupo 2
Não	37	49
Sim	2	9
Sem dados	0	5

5.2. Desfechos

Os dados do desfecho foram separados em desfecho de crescimento (peso corporal e estatura das crianças) e o desfecho de desenvolvimento (escores obtidos com os instrumentos PRIDI, EC e SDQ) aos 3 anos de vida.

5.2.1. Desfechos de Crescimento

Com relação à estatura aos 36 meses, em ambos os grupos (Figura 2), (Tabela 3), variou entre 82 a 116 cm, o peso corporal (Figura 3), (Tabela 4) entre 10,5Kg e 31,7Kg e o índice de massa corpórea (IMC) foi maior no grupo que utilizou corticoide antenatal, mas não houve significância estatística.

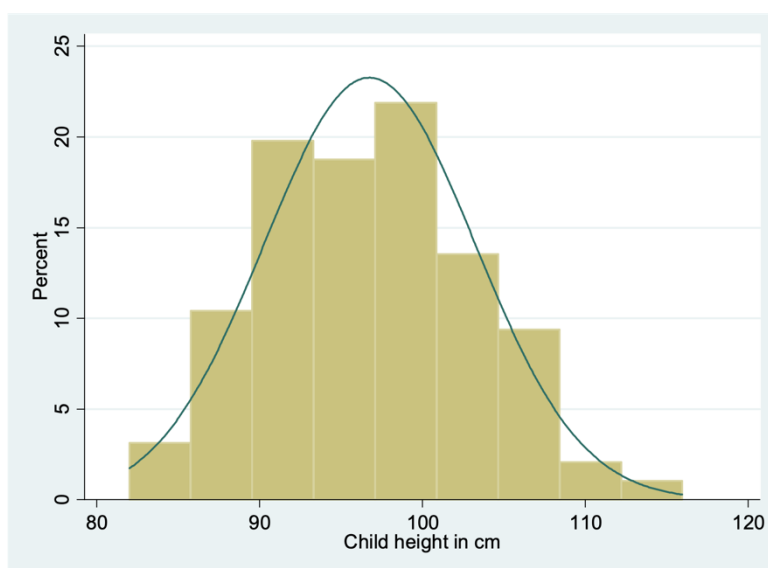


Figura 2 - Distribuição da estatura nas crianças aos 36 meses de vida em ambos os grupos

Tabela 3 - Estatura aos 36 meses de vida de ambos os grupos

Estatura aos 36 meses de vida	
Média	96.76
Desvio padrão	6.47
Mínimo(cm)	82
Máximo (cm)	116

O peso corporal de ambos os grupos (Figura 3), (Tabela 4) permaneceram entre 10,5Kg e 31,7Kg.

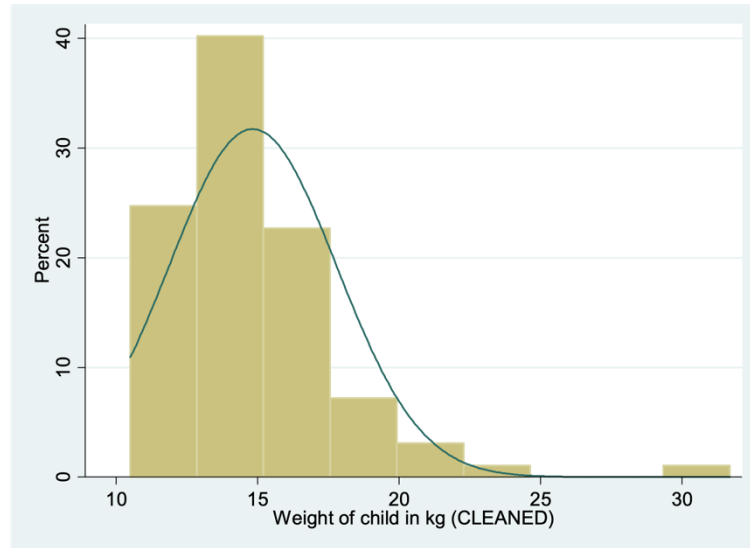


Figura 3 - Peso corporal aos 36 meses de idade de ambos os grupos

Tabela 4 - Peso corporal aos 36 meses de vida de ambos os grupos

Variável	
Peso aos 36 meses de vida	
Média	14.82
Desvio padrão	2.96
Mínimo(Kg)	10.5
Máximo (Kg)	31.7

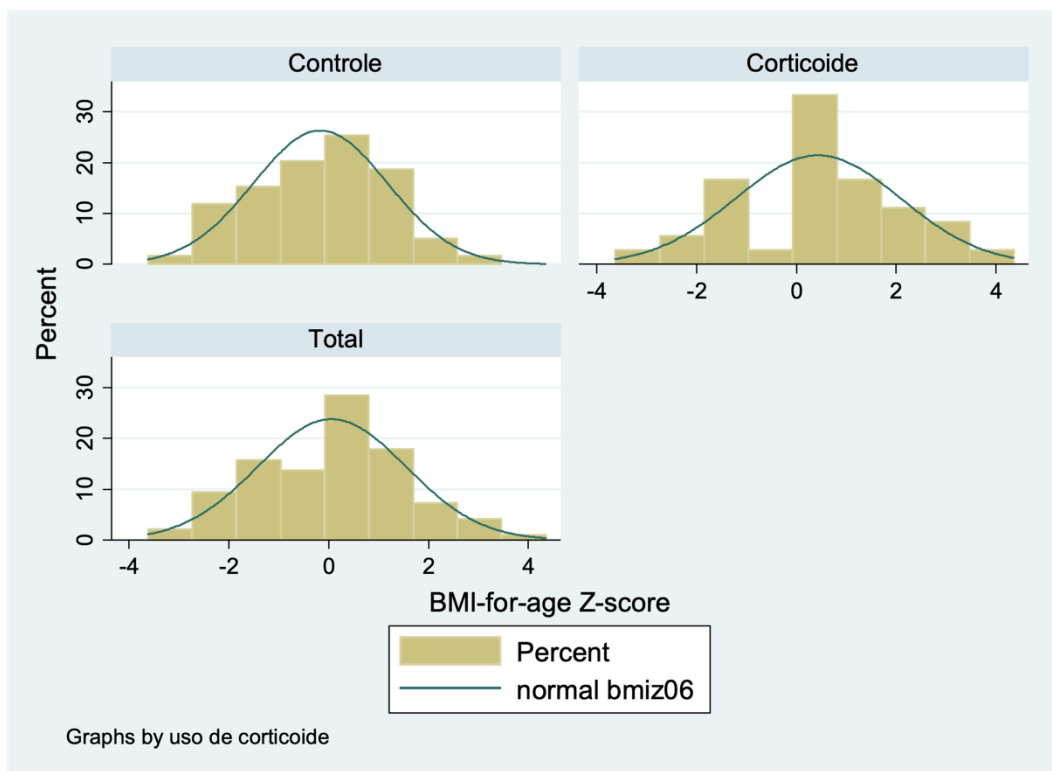


Figura 4 - IMC aos 36 meses de idade do Grupo 1 e o Grupo 2 (Controle)

Tabela 5 - Índice de massa corpórea (IMC) aos 36 meses de vida de ambos os grupos

Variável	Grupo 1	Grupo 2
Obesidade (IMC > +2, Escore Z)		
Não	28	55
Sim	8*	4
Não foram pesados	3	4

Os dados referentes ao IMC vistos na (Figura 4), (Tabela 5) mostram maior frequência de obesidade entre as crianças do grupo 1, que receberam corticoide antenatal, porém sem significância estatística.

5.2.2. Desfechos de Desenvolvimento

Conforme a análise pelo instrumento PRIDI, com distribuição em escore Z (Figura 5), (Tabela 6) não foram vistas diferenças significantes em ambos os grupos.

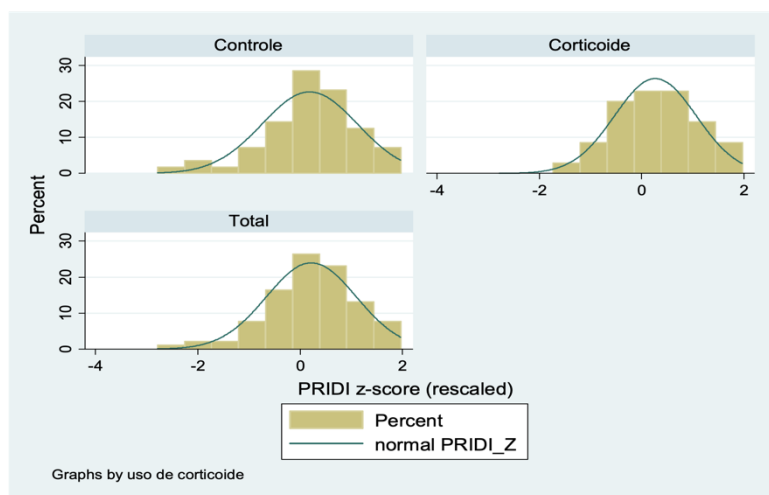


Figura 5 - PRIDI - Distribuição no escore Z

Tabela 6 - Resultados do instrumento PRIDI nas crianças aos 3 anos de idade em ambos os grupos

Variáveis	Grupo 1 (n=43)	Grupo 2 (n=95)
PRIDI		
Média	0.26	0.18
Desvio-padrão	0.79	0.93
Mínimo	-1.42	-2.78
Máximo	1.71	1.96

Na utilização do instrumento CBQ-EC – Effortfull Control sobre os grupos 1 e 2 não foram vistas diferenças (Figura 6), (Tabela 7).

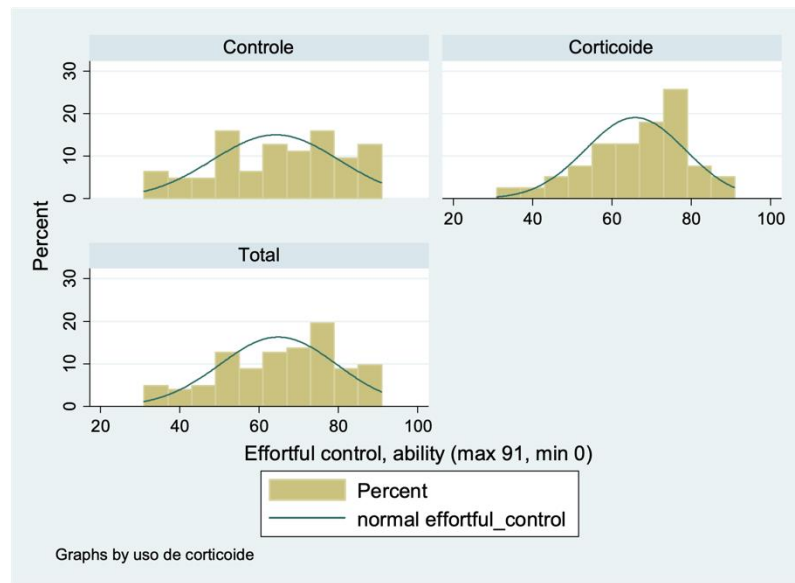


Figura 6 – CBQ-EC - Distribuição do escore Z

Tabela 7 - Resultados do instrumento CBQ-EC - Effortful Control, nas crianças aos 3 anos de idade em ambos os grupos

Variáveis	Grupo 1 (n=43)	Grupo 2 (n=95)
Effortful Control - EC		
Média	65.87	64.25
Desvio-padrão	12.54	15.93
Mínimo	36	31
Máximo	91	89

Ao avaliar o instrumento SDQ - Escore total houve alteração no grupo 1, que receberam o corticoide antenatal (Figura 7), (Tabela 8).

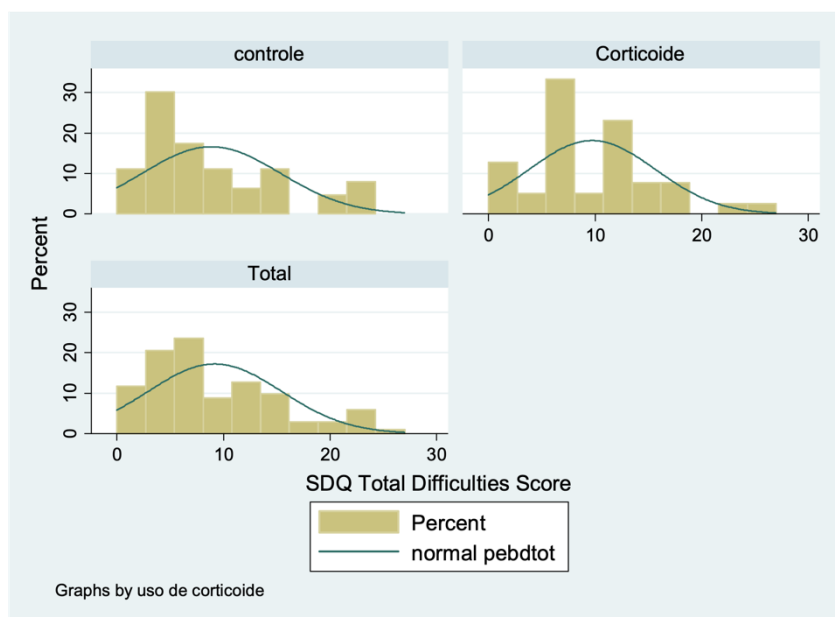


Figura 7 - SDQ – escore total - Distribuição no escore Z

Tabela 8 - Resultados do instrumento SDQ – Escore total, nas crianças aos 3 anos de idade em ambos os grupos

Variáveis	Grupo 1 (n=43)	Grupo 2 (n=95)
SDQ – Escore total		
Média	9.74	8.87
Desvio-padrão	5.93	6.47
Mínimo	0	0
Máximo	27	24

Referente ao instrumento SDQ -Escore total, este apresentou aumento do número de crianças com alteração do escore total no grupo 1 na distribuição no score Z (Figura 7), que fizeram uso de corticoide antenatal. Dentre os sub escores do SDQ, foi visto que uma diferença na categoria SDQ - problemas emocionais demonstrado na (Figura 8), (Tabela 9).

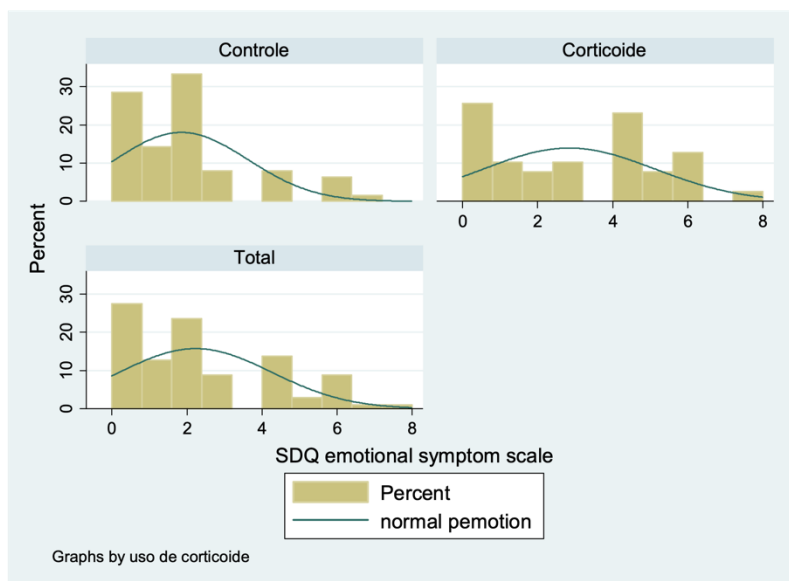


Figura 8 - SDQ - Problemas emocionais - Distribuição no escore Z

Tabela 9 - Resultados do instrumento SDQ – Problemas emocionais, nas crianças aos 3 anos de idade em ambos os grupos

Variáveis	Grupo 1 (n=43)	Grupo 2 (n=95)
SDQ – Problemas Emocionais		
Média	2.84	1.85
Desvio-padrão	2.28	1.76
Mínimo	0	0
Máximo	8	7

Em relação a categoria SDQ problema de conduta avaliado em ambos os grupos não houve alterações (Figura 9), (Tabela 10).

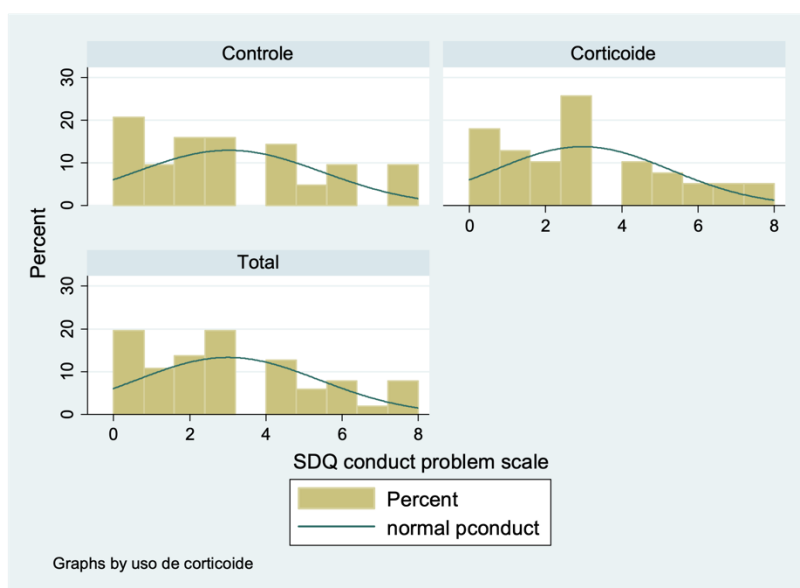


Figura 9 - SDQ - Problemas de conduta - Distribuição no escore Z

Tabela 10 - Resultados do instrumento SDQ – Problemas de conduta, nas crianças aos 3 anos de idade em ambos os grupos

Variáveis	Grupo 1 (n=43)	Grupo 2 (n=95)
SDQ – Problemas de conduta		
Média	2.97	3.03
Desvio-padrão	2.31	2.46
Mínimo	0	0
Máximo	8	8

Na categoria do SDQ – hiperatividade em ambos os grupos não houve diferenças relevantes (Figura 10), (Tabela 11).

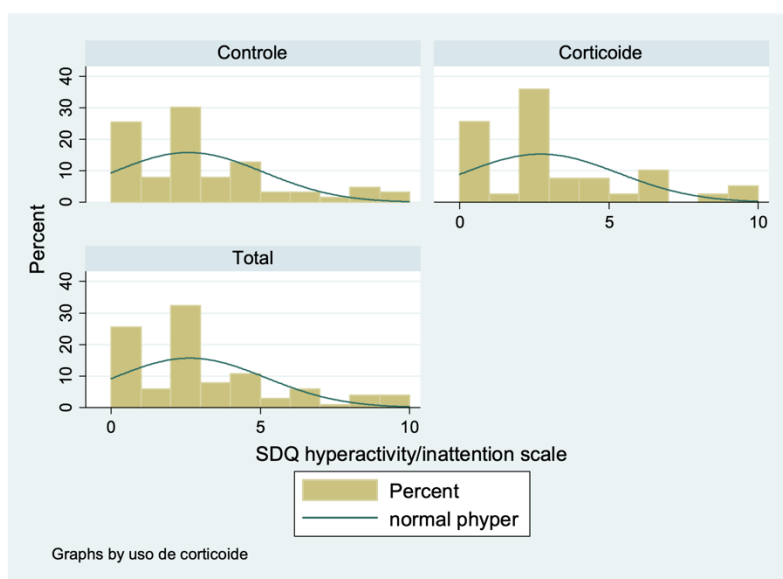


Figura 10 - SDQ – Hiperatividade - Distribuição no escore Z

Tabela 11 - Resultados do instrumento SDQ – Hiperatividade, nas crianças aos 3 anos de idade em ambos os grupos

Variáveis	Grupo 1 (n=43)	Grupo 2 (n=95)
SDQ - Hiperatividade		
Média	2.71	2.58
Desvio-padrão	2.60	2.52
Mínimo	0	0
Máximo	10	10

Descrito na categoria SDQ- problemas de comportamento com os pares não houveram variações entre os grupos (Figura 11), (Tabela 12).

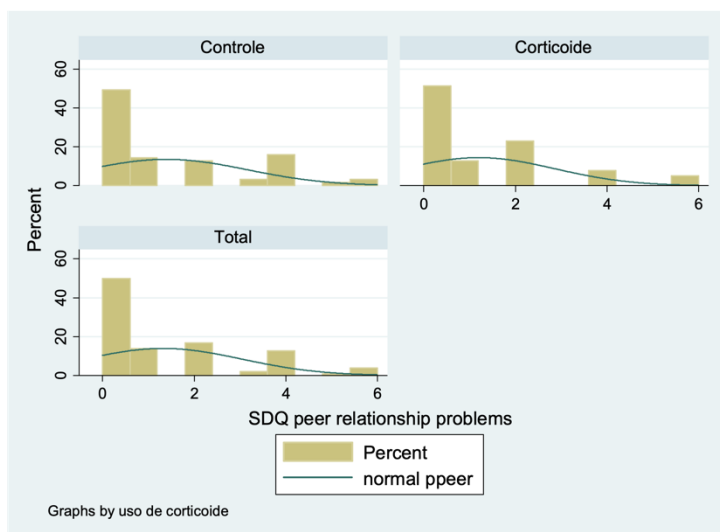


Figura 11 - SDQ - Problemas de comportamento com os pares - Distribuição no escore Z

Tabela 12 - Resultados do instrumento SDQ – Problemas de comportamento com os pares, nas crianças aos 3 anos de idade em ambos os grupos

Variáveis	Grupo 1 (n=43)	Grupo 2 (n=95)
SDQ – Problemas de comportamento com os pares		
Média	1.20	1.39
Desvio-padrão	1.65	1.76
Mínimo	0	0
Máximo	6	6

Não ocorreram diferenças em ambos os grupos na categoria SDQ - Problemas de comportamento social (Figura 12), (Tabela 13).

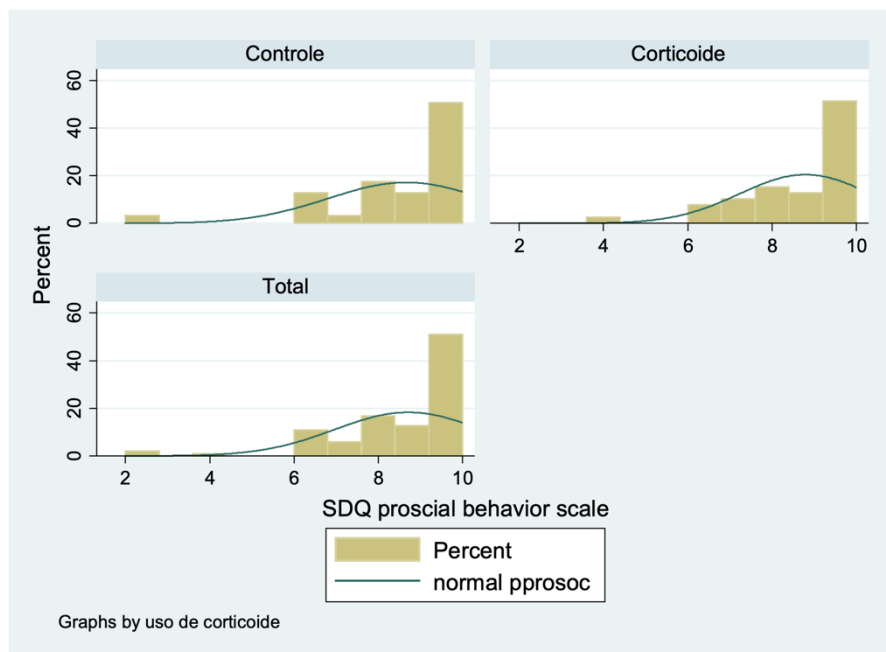


Figura 12 - SDQ - Problemas de comportamento social - Distribuição no escore Z

Tabela 13 - Resultados do instrumento SDQ – Problemas de comportamento social, nas crianças aos 3 anos de idade em ambos os grupos

Variáveis	Grupo 1 (n=43)	Grupo 2 (n=95)
SDQ – Problemas de comportamento social		
Média	8.79	8.66
Desvio-padrão	1.55	1.85
Mínimo	4	2
Máximo	10	10

Em seguida, foram realizadas as análises univariadas considerando o desfecho de desenvolvimento por grupo de alocação.

Realizamos regressões univariadas utilizando o escore SDQ como desfecho comparando os dois grupos. Foi visto diferença estatística ao utilizar a regressão univariada com o escore SDQ - problemas (Tabela 14).

Tabela 14 - Regressões (univariadas) - Regressão de uma variável dependente de desenvolvimento e a variável independente “uso de corticoide”

Desenvolvimento	Coef	DP	P valor	(95% IC)
PRIDI	.0807509	.183586	0.661	(-.2840; .44553)
Effortfull Control	1.617827	2.838498	0.570	(-4.013; 7.2493)
SDQ total	.8705739	1.251337	0.488	(-1.6120; 3.3531)
SDQ Problema emocional	.989011	.4281194	0.023*	(.13963; 1.8383)
SDQ Problemas de conduta	-.0573871	.4824204	0.906	(-1.0144; .8997)
SDQ hiperatividade	.1306471	.5239561	0.804	(-.9088; 1.1701)
SDQ problemas com pares	-.1916972	.3458383	0.581	(-.8778; .4944)
SDQ problemas sociais	.1282051	.341955	0.709	(-.5502; .8066)

*Significância estatística

Tendo em vista que só encontramos correlação significativa entre o uso de corticoide e problemas emocionais no SDQ, realizamos regressão ajustada para as variáveis de controle, utilizando este desfecho de desenvolvimento e o uso de corticoide (Tabela 15). Encontramos uma correlação significativa entre o uso de corticoide antenatal e problemas emocionais no SDQ e o risco de depressão materna.

Tabela 15 - Regressão ajustada para as variáveis de controle, utilizando este desfecho de desenvolvimento, SDQ – Problemas emocionais e o uso de corticoide antenatal (Grupo 1)

Variável	Coef.	DP	P Valor	(95% ic)
Corticoide	1.07258	.4888165	0.031*	(.0988; 2.0463)
Sexo feminino	0.1231391	.4580112	0.789	(-.7892; 1.0355)
Baixo nível de instrução do cuidador	0.5816297	1.680518	0.730	(-2.7661; 3.9293)
Nível superior de educação	-.7405885	1.737232	0.671	(-4.2013; 2.7201)
Provável de pressão	1.464608	.6821333	0.035*	(.1057; 2.8234)
Bolsa família	-.0012028	.0124267	0.923	(-.0259; .02355)
Obesidade aos 36 meses	.3971638	.7072126	0.576	(-1.0116; 1.8060)

*Significância estatística $p < 0.01$

6. DISCUSSÃO

No nosso estudo, observamos que no grupo 1, que recebeu uma única dose de corticoide antenatal, as crianças apresentaram um aumento significativo de risco para distúrbios emocionais, quando comparadas ao outro grupo que não recebeu corticoide.

As crianças do estudo foram acompanhadas até 3 anos de idade e realizamos avaliações reportadas pelos familiares e administradas diretamente pela equipe do projeto de pesquisa, através dos instrumentos: - PRIDI, EC, e SDQ, para uma visão global sobre os efeitos deletérios do corticoide no desenvolvimento neuropsicomotor, no temperamento e na avaliação psicossocial da criança.

Em 2014 estimou-se que aproximadamente 15 milhões de RN nasceram pré-termo, cerca de 10,6% do total de nascimentos mundiais⁶⁵. Como rotina foi definido desde 1972, o uso corticoide antenatal para reduzir os efeitos pulmonares da prematuridade, como por exemplo, a displasia broncopulmonar⁶⁶.

No passado alguns artigos já demonstravam as suspeitas sobre os efeitos deletérios do corticoide aplicado na gestação na saúde mental nas crianças, visto que a placenta não metaboliza de forma adequada o corticoide⁶⁷ e este facilmente atravessa a barreira hematoencefálica⁶⁸ podendo provocar alterações do cérebro do feto conforme Damstead et al. (2011, p 465)

Os glicocorticóides podem prejudicar a captação neuronal de glicose, diminuir a excitabilidade, causar atrofia de dendritos, comprometer o desenvolvimento de oligodendrócitos produtores de mielina e perturbar importantes estruturas celulares envolvidas no transporte axonal, potenciação a longo prazo e plasticidade neuronal.

Durante a gestação o feto é susceptível a estímulos internos e externos que podem levar a consequências adversas à saúde a longo prazo. O corticoide tem participação importante no crescimento e maturação do feto. Particularmente a programação do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HPA) fetal que é sensível ao corticoide⁶⁹. A disfunção deste eixo HPA tem sido associada ao crescimento cerebral prejudicado, alteração comportamental e aumento do risco para doenças crônicas, metabólicas e cardiovasculares⁷⁰.

A exposição do cérebro fetal aos níveis elevados de glicocorticóides podem alterar o neurodesenvolvimento da criança e aumentar o risco de problemas emocionais⁷¹.

Uma revisão sistemática na literatura científica⁷² em 2022 concluiu que houve aumento das desordens mentais e comportamentais em crianças que receberam corticoide antenatal e recomendou a precaução no uso do corticoide.

Semelhante ao nosso estudo que mostra aumento dos distúrbios emocionais, com significância estatística, nas crianças aos 3 anos de idade, vistas no grupo 1 (grupo que recebeu corticoide).

Uma coorte retrospectiva, entre 2007 a 2017, na Finlândia acompanhou 670.097 crianças nascidas prematuras e a termo que receberam corticoide antenatal até a idade de 11 anos, e verificou a associação entre uso do corticoide materno e as desordens mentais nas crianças⁷³.

Outra coorte que avaliou o impacto do uso do corticoide e o comportamento de 31 crianças nascidas prematuras até 9 anos de idade, afirmou que o efeito supra-fisiológico do corticoide antenatal no contexto de

ameaça de parto prematuro foi associado a mudanças em várias dimensões na sensibilidade ao estresse e no neurodesenvolvimento da criança⁷⁴.

Nosso estudo difere de alguns ensaios clínicos randomizados que descrevem que a terapia com corticoide antenatal não provoca alterações deletérias a longo prazo^{75,76}.

Uma revisão sobre o uso de glicocorticoide neonatal e a programação fetal concluiu que a exposição fetal ao corticoide antenatal tem efeitos profundos a longo prazo na função do eixo HPA e no comportamento da criança com evidências que essas alterações podem ser transmitidas por várias gerações⁷⁷.

Nosso estudo demonstrou aumento do Índice de Massa Corporal (IMC) no grupo que utilizou corticoide antenatal, mas sem diferença estatística significativa. Uma coorte retrospectiva de gêmeos nascidos prematuros entre 1993 e 2011 com acompanhamento até os 5 anos de idade concluiu que o uso do corticoide antenatal resultou em prejuízo no crescimento fetal e redução de peso ao nascer¹. Segundo Braun et al. (2021, p.136).

O efeito negativo sobre o crescimento fetal persistiu além do nascimento e na infância. O tratamento com betametasona diminuiu as trajetórias de crescimento e foi associado a uma diminuição no índice ponderal e aumento no índice de IMC aos 5,3 anos de idade.

Outro estudo relatou menos evidências para as mudanças no índice ponderal na infância, mas demonstrou uma forte associação de mudança rápida do IMC entre 8,5 e 10 anos de idade e risco associado para doença cardiovascular⁷⁹.

Nosso estudo mostrou diferença estatística significativa entre os problemas emocionais e a depressão materna pós-parto, semelhante a um estudo longitudinal que avaliou 1235 mães com depressão pós-parto e concluiu, com diferença estatística significativa, a associação entre a depressão pós-parto e problemas socioemocionais nas crianças⁸⁰.

Sabemos que o uso do corticoide é importante para prevenir doenças pulmonares da prematuridade e seus riscos. Mas devemos conhecer melhor os efeitos deletérios do corticoide antenatal, revisar as doses a serem utilizadas, afim de reduzir, para nossas crianças, o risco de distúrbios mentais, comportamentais e doenças cardiovasculares, dentre outras.

Com o nosso estudo contribuímos para esta área de conhecimento, evidenciando que as crianças que foram expostas ao corticoide apresentaram maior risco de distúrbios mentais. Acreditamos que esta informação é muito importante para a revisão do protocolo de uso do corticoide durante a gestação no Hospital Universitário de São Paulo e no mundo.

Este estudo apresentou limitações. A primeira delas foi o fato de que todas as gestantes com idade gestacional de até 34 semanas recebem corticóide, segundo o protocolo do Hospital Universitário. Acreditamos que tal limitação foi superada pela escolha do desenho do estudo. Outra limitação foi a falta de informação sobre idade gestacional nos prontuários de 18% da amostra. A comparação da nossa amostra final com a amostra total da coorte ROC, no entanto, não evidenciou diferenças importantes entre estes grupos. Finalmente, o seguimento realizado foi de 36 meses, que talvez seja um tempo reduzido para a apresentação de problemas de comportamento ou de saúde mental. Portanto necessitamos de estudos futuros sobre a reavaliação da dose

de corticoide antenatal para manter seus benefícios e reduzir os riscos sobre a saúde mental e emocional das crianças expostas.

7. CONCLUSÃO

Nosso trabalho evidenciou um maior maior risco de alterações emocionais em crianças expostas aos efeitos do corticoide durante a gestação, utilizando o sub escore problemas emocionais do instrumento SDQ aos 36 meses de idade. Tal achado aponta a necessidade de revisão contínua dos protocolos de uso de corticoide durante a gestação na rotina dos hospitais e maternidades brasileiros.

Consideração

Novos estudos com amostras maiores e seguimentos de mais longo prazo devem ser realizados para aprundar esta questão, incluindo a verificação de diferentes dosagens de corticoide para a revisão do protocolo.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barker DJ. Developmental origins of chronic disease. *Public health*. 2012;126(3):185–9.
2. Dua T, Tomlinson M, Tablante E, Britto P, Youfzai A, Daelmans B, et al. Global research priorities to accelerate early child development in the sustainable development era. *The Lancet Global Health*. 2016;4(12):e887–9.
3. Heckman JJ. Skill formation and the economics of investing in disadvantaged children. *Science*. 2006;312(5782):1900–2.
4. Marmot M, Friel S, Bell R, Houweling TA, Taylor S, Health C on SD of. Closing the gap in a generation: health equity through action on the social determinants of health. *The lancet*. 2008;372(9650):1661–9.
5. Reynolds AJ, Temple JA, Robertson DL, Mann EA. Long-term effects of an early childhood intervention on educational achievement and juvenile arrest: A 15-year follow-up of low-income children in public schools. *Jama*. 2001;285(18):2339–46.
6. Campbell F, Conti G, Heckman JJ, Moon SH, Pinto R, Pungello E, et al. Early childhood investments substantially boost adult health. *Science*. 2014;343(6178):1478–85.
7. Preterm birth: Fact sheet 2016. World Health Organization [Internet]. WHO [update November 2016]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>.
8. Purisch SE, Gyamfi-Bannerman C. Epidemiology of preterm birth. In: *Seminars in perinatology*. Elsevier; 2017. p. 387–91.
9. Organization WHO. ICD-10: international statistical classification of diseases and related health problems: tenth revision. World Health Organization; 2004.
10. Spong CY. Defining “term” pregnancy: recommendations from the Defining “Term” Pregnancy Workgroup. *Jama*. 2013;309(23):2445–6.
11. Gynecologists AC of O and. ACOG Committee Opinion No 579: definition of term pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;122(5):1139–40.

12. Howson CP, Kinney MV, McDougall L, Lawn JE. Born too soon: preterm birth matters. *Reproductive health*. 2013;10(1):1–9.
13. Boyle JD, Boyle EM. Born just a few weeks early: does it matter? *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2013;98(1):F85–8.
14. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatric research*. 2010;67(1):1–8.
15. Lin PW, Stoll BJ. Necrotising enterocolitis. *The Lancet*. 2006; 368 (9543): 1271-83.
16. Pike K, Brocklehurst P, Jones D, Kenyon S, Salt A, Taylor D, et al. Outcomes at 7 years for babies who developed neonatal necrotising enterocolitis: the ORACLE Children Study. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2012;97(5):F318–22.
17. Terry TL. Fibroblastic overgrowth of persistent tunica vasculosa lentis in infants born prematurely: II. Report of cases—clinical aspects. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 1942;40:262.
18. Torloni MR, Betran AP, Daher S, Widmer M, Dolan SM, Menon R, et al. Maternal BMI and preterm birth: a systematic review of the literature with meta-analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2009;22(11):957–70.
19. Moster D, Lie RT, Markestad T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(3):262–73.
20. Figueiras AC, Souza ICN, Rios VG, Benguigui Y. Manual para vigilância do desenvolvimento infantil no contexto da AIDPI. Organização Pan-Americana da Saúde; 2005.
21. Scharf RJ, Scharf GJ, Stroustrup A. Developmental milestones. *Pediatrics in review*. 2016;37(1):25–38.
22. Mancini MC, Paixão ML, Silva TT, de Castro Magalhães L, Barbosa VM. Comparação das habilidades motoras de crianças prematuras e crianças nascidas a termo. *Fisioterapia e Pesquisa*. 2000;7(1–2):25–31.

23. Bayley N. Bayley scales of infant and toddler development. PsychCorp, Pearson; 2006.
24. Drachler M de L, Marshall T, De Carvalho Leite JC. A continuous-scale measure of child development for population-based epidemiological surveys: a preliminary study using Item Response Theory for the Denver Test. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 2007;21(2):138–53.
25. Friedrich L, Corso AL, Jones MH. Prognóstico pulmonar em prematuros. *Jornal de Pediatria*. 2005;81(1):S79–88.
26. Asztalos E. Antenatal corticosteroids: a risk factor for the development of chronic disease. *Journal of nutrition and metabolism*. 2012;2012.
27. Venkatesh VC, Katzberg HD. Glucocorticoid regulation of epithelial sodium channel genes in human fetal lung. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 1997;273(1):L227–33.
28. Jain L. Alveolar fluid clearance in developing lungs and its role in neonatal transition. *Clinics in perinatology*. 1999;26(3):585–99.
29. Millage AR, Latuga MS, Aschner JL. Effect of perinatal glucocorticoids on vascular health and disease. *Pediatric Research*. 2017;81(1):4–10.
30. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics*. 1972;50(4):515–25.
31. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2007;109(1):189–90.
32. Vermillion ST, Bland ML, Soper DE. Effectiveness of a rescue dose of antenatal betamethasone after an initial single course. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2001;185(5):1086–9.
33. Peltoniemi OM, Kari MA, Tammela O, Lehtonen L, Marttila R, Halmesmäki E, et al. Randomized trial of a single repeat dose of prenatal betamethasone treatment in imminent preterm birth. *Pediatrics*. 2007;119(2):290–8.

34. Wapner RJ, Sorokin Y, Thom EA, Johnson F, Dudley DJ, Spong CY, et al. Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids: evaluation of safety and efficacy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006;195(3):633–42.
35. Health NI of. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH consensus statement. 1994;12(2):1–24.
36. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane database of systematic reviews*. 2017;(3).
37. Association WM. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *Jama*. 2013;310(20):2191–4.
38. Ballard PL, Ballard RA. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1995;173(1):254–62.
39. Thorp JA, Jones PG, Knox E, Clark RH. Does antenatal corticosteroid therapy affect birth weight and head circumference? *Obstetrics & Gynecology*. 2002;99(1):101–8.
40. Schmand B, Neuvel J, Smolders-de Haas H, Hoeks J, Treffers PE, Koppe JG. Psychological development of children who were treated antenatally with corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 1990;86(1):58–64.
41. French NP, Hagan R, Evans SF, Godfrey M, Newnham JP. Repeated antenatal corticosteroids: size at birth and subsequent development. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1999;180(1):114–21.
42. Hasbargen U, Reber D, Versmold H, Schulze A. Growth and development of children to 4 years of age after repeated antenatal steroid administration. *European journal of pediatrics*. 2001;160(9):552–5.
43. Thorp JA, Etzenhouser J, O'Connor M, Jones A, Jones P, Belden B, et al. 42 Effects of phenobarbital and multiple-dose antenatal/postnatal

- steroid on developmental outcome at age 7 years. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2001;6(185):S87.
44. Crowther CA, Haslam RR, Hiller JE, Doyle LW, Robinson JS, Group ACT of RD of S (ACTORDS) S. Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2006;367(9526):1913–9.
45. Murphy KE, Hannah ME, Willan AR, Hewson SA, Ohlsson A, Kelly EN, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MACS): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2008;372(9656):2143–51.
46. Van der Voorn B, Wit JM, van der Pal SM, Rotteveel J, Finken MJ. Antenatal glucocorticoid treatment and polymorphisms of the glucocorticoid and mineralocorticoid receptors are associated with IQ and behavior in young adults born very preterm. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(2):500–7.
47. Crowther CA, Anderson PJ, McKinlay CJ, Harding JE, Ashwood PJ, Haslam RR, et al. Mid-childhood outcomes of repeat antenatal corticosteroids: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2016;138(4).
48. Child EWE. The global strategy for women's, children's and adolescents health. New York: Every Woman Every Child. 2015;
49. Jobe AH, Goldenberg RL. Antenatal corticosteroids: an assessment of anticipated benefits and potential risks. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2018;219(1):62–74.
50. Saúde M da. Saúde Brasil 2004: uma análise da situação de saúde. Ministério da Saúde Brasília; 2004.
51. Gibbons L, Belizán JM, Lauer JA, Betrán AP, Merialdi M, Althabe F. The global numbers and costs of additionally needed and unnecessary caesarean sections performed per year: overuse as a barrier to universal coverage. *World health report*. 2010;30(1):1–31.
52. Leal M do C, Esteves-Pereira AP, Nakamura-Pereira M, Torres JA, Theme-Filha M, Domingues RMSM, et al. Prevalence and risk factors

- related to preterm birth in Brazil. *Reproductive health*. 2016;13(3):163–74.
53. Thistlethwaite DL, Campbell DT. Regression-discontinuity analysis: An alternative to the ex post facto experiment. *Journal of Educational psychology*. 1960;51(6):309.
54. Boletim da Coordenação de Epidemiologia e Informação da Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo. Boletim CEInfo: Dados e indicadores para a saúde [Internet]. São Paulo, Ano XII, n12, Junho/2013. Available from:
https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/arquivos/publicacoes/Boletim_CEInfo_Dados_2013.pdf
55. Boletim da Coordenação de Epidemiologia e Informação da Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo. Boletim CEInfo: Dados e indicadores para a saúde [Internet]. São Paulo, Ano XIII, n13, junho/2014. Available from:
https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/arquivos/publicacoes/Boletim_CEInfo_Dados_2014.pdf
56. Boletim da Coordenação de Epidemiologia e Informação da Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo. Boletim CEInfo: Dados e indicadores para a saúde [Internet]. São Paulo, Ano XIV, n14, junho/2015. Available from:
https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/arquivos/publicacoes/Boletim_CEInfo_Dados_2015.pdf
57. McCoy DC, Yoshikawa H, Ziol-Guest KM, Duncan GJ, Schindler HS, Magnuson K, et al. Impacts of early childhood education on medium-and long-term educational outcomes. *Educational Researcher*. 2017;46(8):474–87.
58. Barnett WS, Kasmin R. Teacher compensation parity policies and state-funded pre-K programs. New Brunswick, NJ: The National Institute for Early Education Research and Berkeley, CA: Center for the Study of Child Care Employment, University of California, Berkeley Accessed August. 2017;11:2019.

-
59. Verdisco A, Cueto S, Thompson J, Engle P, Neuschmidt O, Meyer S, et al. Urgency and possibility results of PRIDI A first initiative to create regionally comparative data on child development in four Latin American countries technical annex. Technical Annex Inter-American Development Bank, Washington DC. 2009;
60. Ahadi SA, Rothbart MK, Ye R. Children's temperament in the US and China: Similarities and differences. *European Journal of Personality*. 1993;7(5):359–78.
61. Kusanagi E. A psychometric examination of the Children's Behavior Questionnaire. 乳幼児発達臨床センター年報. 1993;15:25–33.
62. Rothbart MK, Ahadi SA, Hershey KL, Fisher P. Investigations of temperament at three to seven years: The Children's Behavior Questionnaire. *Child development*. 2001;72(5):1394–408.
63. Rothbart MK, Ellis LK, Rosario Rueda M, Posner MI. Developing mechanisms of temperamental effortful control. *Journal of personality*. 2003;71(6):1113–44.
64. Goodman R. Psychometric properties of the strengths and difficulties questionnaire. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2001;40(11):1337–45.
65. Croft S, Stride C, Maughan B, Rowe R. Validity of the strengths and difficulties questionnaire in preschool-aged children. *Pediatrics*. 2015;135(5):e1210–9.
66. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller A-B, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *The Lancet Global Health*. 2019;7(1):e37–46.
67. McGoldrick E, Stewart F, Parker R, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020;(12).

-
68. Seckl JR, Meaney MJ. Glucocorticoid programming. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2004;1032(1):63–84.
69. Damsted SK, Born AP, Paulson OB, Uldall P. Exogenous glucocorticoids and adverse cerebral effects in children. *European journal of paediatric neurology*. 2011;15(6):465–77.
70. O'Connor TG, Bergman K, Sarkar P, Glover V. Prenatal cortisol exposure predicts infant cortisol response to acute stress. *Developmental psychobiology*. 2013;55(2):145–55.
71. Barker DJ, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth M. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *British Medical Journal*. 1989;298(6673):564–7.
72. Davis EP, Sandman CA, Buss C, Wing DA, Head K. Fetal glucocorticoid exposure is associated with preadolescent brain development. *Biological psychiatry*. 2013;74(9):647–55.
73. Ninan K, Liyanage S, Murphy K, Asztalos E, McDonald S. Long-term neurodevelopmental and psychological outcomes after prenatal exposure to antenatal corticosteroids: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2021;43(5):676–7.
74. Räikkönen K, Gissler M, Kajantie E. Associations between maternal antenatal corticosteroid treatment and mental and behavioral disorders in children. *Jama*. 2020;323(19):1924–33.
75. Rakers F, Schleussner E, Muth I, Hoyer D, Rupprecht S, Schiecke K, et al. Impact of antenatal glucocorticoid exposure on the activity of the stress system, cognition and behavior in 8 to 9-year-old children: a clinical cohort study. *Authorea Preprints*. 2021.
76. Alexander N, Rosenlöcher F, Dettenborn L, Stalder T, Linke J, Distler W, et al. Impact of antenatal glucocorticoid therapy and risk of preterm delivery on intelligence in term-born children. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101(2):581–9.

-
77. Stutchfield PR, Whitaker R, Gliddon AE, Hobson L, Kotecha S, Doull IJ. Behavioural, educational and respiratory outcomes of antenatal betamethasone for term caesarean section (ASTECS trial). *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2013;98(3):F195–200.
 78. Moisiadis VG, Matthews SG. Glucocorticoids and fetal programming part 1: outcomes. *Nature Reviews Endocrinology*. 2014;10(7):391–402.
 79. Braun T, Filleböck V, Metze B, Bühner C, Plagemann A, Henrich W. Long term alterations of growth after antenatal steroids in preterm twin pregnancies. *Journal of Perinatal Medicine*. 2021;49(2):127–37.
 80. Howe LD, Tilling K, Benfield L, Logue J, Sattar N, Ness AR, et al. Changes in ponderal index and body mass index across childhood and their associations with fat mass and cardiovascular risk factors at age 15. *PloS one*. 2010;5(12):e15186.
 81. Junge C, Garthus-Niegel S, Slinning K, Polte C, Simonsen TB, Eberhard-Gran M. The impact of perinatal depression on children's social-emotional development: a longitudinal study. *Maternal and Child Health Journal*. 2017;21(3):607–15.