

Projeto 2

Repercussões fetais e pós-natais do Crescimento Intra-uterino Restrito

Coordenadores:

Flávio Adolfo Costa Vaz, Vera Lúcia Jornada Krebs (Departamento de Pediatria-FMUSP-São Paulo) e Francisco Eulógio Martinez (Departamento de Pediatria – FMUSP - Ribeirão Preto)

Estado da Arte

Os avanços científicos obstétricos foram extraordinários neste último século. Entretanto, ao entrarmos neste novo milênio, no que diz respeito à restrição do crescimento fetal (RCF), diversos aspectos ainda estão longe de serem resolvidos.

Inicialmente descrito por McBurney, em 1947, os fetos com restrição de crescimento têm menores índices de Apgar, maior incidência de asfixia perinatal, comprometimentos neurológicos, hipotermia, policitemia, hipocalcemia, hemorragias pulmonares e diminuição das defesas imunológicas (McBurney 1947, ACOG 2001). Daí a maior morbidade e mortalidade perinatal quando comparados aos fetos com crescimento adequado. Além disso, estudos epidemiológicos e experimentais demonstraram que os fetos que evoluem para a restrição de crescimento têm maior predisposição a doenças cardiovasculares, hipertensão arterial e diabetes na idade adulta (Barker 1997, Adabak 2001).

O desenvolvimento fetal é caracterizado por uma seqüência de eventos, onde se observam o crescimento e a diferenciação de órgãos e tecidos. O feto contribui com o seu potencial genético, porém não apresenta autonomia quanto ao suprimento de substratos, sendo dependente da fisiologia materna e placentária (Warshaw 1985, Price et al 1994).

Paralelamente, a adaptação do metabolismo materno à gestação é caracterizada por alterações genéticas e hormonais, a fim de assegurar a contínua provisão de nutrientes para o feto. Durante a alimentação, substratos são transferidos para a circulação útero-placentária, enquanto estoques energéticos são simultaneamente enriquecidos na mãe. Durante os períodos de jejum, ácidos graxos livres e corpos cetônicos são liberados a partir dos tecidos adiposos, atravessam a placente e atingem a circulação fetal (Ashmed et al 1993). A placenta, por sua vez, é responsável pela transferência de nutrientes e promoção de trocas gasosas, como o transporte ativo de aminoácidos, síntese de proteínas e hormônios (Kliegman 1997).

Em condições adequadas, o feto apresenta crescimento somático determinado geneticamente e adquire maturidade cárdio-pulmonar e metabólica. Entretanto, quando situações patológicas se instalam na fisiologia materna ou placentária, o seu desenvolvimento deverá se adaptar às condições adversas, geralmente caracterizadas por restrição ao fornecimento de oxigênio e nutrientes.

A exposição precoce intra-uterina do feto a fatores como tabaco, álcool, e má-nutrição, podem causar efeitos sobre o funcionamento de órgãos e sistemas, que irão contribuir de forma importante para a morbidade e mortalidade perinatal, além de se manifestar ao longo do tempo através de uma maior susceptibilidade ao desenvolvimento de doenças, metabólicas ou não. O período intra-uterino, por ser um período de diferenciação e desenvolvimento celular, torna-se muito mais susceptível a essas alterações, ocorrendo o crescimento intra-uterino restrito em cerca de 3 a 15% de todas as gestações (Usher 1966, Mauad Filho et al 1994, Bittar 2002).

Estudos epidemiológicos recentes demonstraram uma forte associação entre baixo peso ao nascimento e maior predisposição à hipertensão arterial, hiperlipidemia e diabetes não-insulino-dependente na fase adulta (Kramer et al. 1990, Barker et al. 1993a, Barker et al. 1993b, Cook et al. 1993, Takagi et al. 1993, Wilkin 1993, McCance et al. 1994, Gluckman et al. 1996, Barker 1997, Hales 1997, Leger et al. 1997). Estes achados podem coexistir como Síndrome X, mais recentemente designada como Síndrome Metabólica, e são interpretados como percusores da doença coronariana e do acidente vascular cerebral. Acredita-se que a adaptação fetal às condições adversas do ambiente intra-uterino determinaria alterações metabólicas permanentes, que poderiam trazer repercussões na vida adulta. Este raciocínio, que constitui a base da teoria consagrada como programação intra-uterina (Barker et al. 1993c), favoreceu o desenvolvimento de pesquisas populacionais e experimentais, que acrescentaram a possibilidade de novos fatores à casualidade da doença cardiovascular do adulto, além dos genéticos e ambientais já conhecidos.

Latini et al (2004) analisaram os feitos da desnutrição intra-uterina sobre os órgãos intra-abdominais, observando diminuição significativa do tamanho do fígado e dos rins, em relação ao crescimento do corpo como um todo. Os autores sugerem que o retardo no desenvolvimento destes órgãos possa ser o fator responsável pela disfunção metabólica observada nos adultos que apresentam CIUR.

A mortalidade neonatal aumenta 10 a 20 vezes nos RN com CIUR, em relação aos recém-nascidos adequados para a idade gestacional, devido principalmente à asfixia perinatal e malformações congênitas. Gutbrod et al. (2000) compararam recém-nascidos pré-termo adequados e pequenos para a idade gestacional, observando que o grupo de pequenos para a idade gestacional apresentou frequência maior de deficiências neurológicas menores. A comparação de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional com controles adequados para a idade gestacional, mostrou atraso precoce no DNPM, rebaixamento do quociente de inteligência, frequência maior de problemas neurológicos entre os RN PIG e problemas de linguagem, sendo demonstrado que o CIUR afetou negativamente o desempenho cognitivo, mesmo após ajuste para o estado neurológico em todas as idades (Gutbrod et al. 2000).

Neste novo "Millenium" com a industrialização cada vez maior da sociedade, profissionalização e participação ativa das mulheres nas frentes de trabalho, a promoção e o estímulo ao aleitamento materno é de grande importância pelo menos na alimentação do recém-

nascido nos primeiros meses de vida assegurando a continuação da sua maturação fetal que se iniciou na vida intra-uterina, preparando-o para a longa jornada de sua vida.

Um aspecto importante que vem sendo cada vez mais estudado é o efeito potencial protetor do LH em crianças amamentadas ao seio nos primeiros meses de vida na prevenção das doenças crônicas, que podem ocorrer na infância, adolescência e na idade adulta, contribuindo deste modo para diminuição da morbidade por estas doenças.

Pesquisas incluindo meta-análises têm demonstrado que o desenvolvimento de Diabetes Mellitus Insulino Dependente (DMID) do Tipo I, Obesidade, Hipercolesterolemia, doenças cardiovasculares, doença celíaca, hipertensão arterial e o Diabetes Mellitus do Tipo II tem um risco maior de ocorrerem nas crianças que não receberam LH pelo menos nos primeiros três meses de vida. A doença celíaca também parece ocorrer numa menor incidência em crianças alimentadas com LH em comparação com aquelas em aleitamento misto.

O papel protetor do LH na prevenção da Obesidade é particularmente importante em vista da sua composição especial e única e das respostas metabólicas e fisiológicas do organismo. Estudos tem demonstrado menor incidência de obesidade em crianças que foram alimentadas só com LH em comparação aquelas com leite de fórmula.

Propomos:

1. Estabelecer estratégias obstétricas visando a redução do Impacto do CIUR nos resultados perinatais, na infância e no adulto
2. Analisar os efeitos da restrição nutricional intra-uterina sobre o crescimento e mineralização óssea de recém-nascidos de muito baixo peso, metabolismo do magnésio e do zinco e evolução de pressão arterial sistêmica em recém-nascidos de termo, e evolução pulmonar durante o primeiro ano de vida pós-natal de recém-nascidos pré-termo, com Displasia Broncopulmonar.
3. Analisar as características morfológicas da placenta
4. Analisar a relação da composição corporal de recém-nascidos a termo adequado e pequenos para a idade gestacional e a composição corporal materna; através da análise de composição corporal, analisar o impacto de formulações lácteas para com o recém-nascido pré-termo.
5. Verificar procedimentos e processos facilitadores diagnósticos e evolutivos postos em ação para recém-nascidos com baixo peso ao nascer; sua relação com o desenvolvimento físico cognitivo, afetivo e psicológico, dessas crianças e as relações entre gravidez na adolescência e o CIUR,
6. Fortalecer o aleitamento materno exclusivo nos primeiros meses de vida principalmente nos recém-nascidos de baixo peso, reforçando o vínculo mãe-filho e desenvolvendo novas estratégias de estímulo e promoção do aleitamento materno no país.

A seguir estão apresentados os sub-projetos de pesquisa que compõem este estudo multicêntrico, agrupados conforme os objetivos acima apresentados.

SUBPROJETO 1

Fatores determinantes e diagnósticos da restrição do crescimento fetal e suas implicações no recém-nascido

Roberto Eduardo Bittar, Cristiane Ortigosa, Silvio Martinelli, Marcelo Zugaib
Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da FMUSP

Estado da Arte

A restrição do crescimento fetal (RCF), também denominada Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR), ocorre quando o recém-nascido tem peso inferior ao percentil 10 para a idade gestacional (PROTOS ASSISTENCIAIS 2003). O mecanismo exato do crescimento fetal ainda não está totalmente esclarecido. Sabe-se, contudo, que é dependente de uma série de fatores: genéticos, placentários, hormonais e outros ainda pouco conhecidos. A gravidez pode ser acometida por diversas condições que prejudicam ou exacerbam o crescimento fetal, elevando a incidência de complicações perinatais.

A principal causa de mortalidade neonatal nos países desenvolvidos é a Prematuridade. Se adicionarmos a esta os efeitos da RCF, os riscos de adversidades nos resultados perinatais são potencializados. Além disso, a RCF, é a segunda causa de morbidade e mortalidade perinatal, assim, tem despertado enorme interesse na Obstetrícia moderna, constituindo-se num dos maiores desafios aos que lidam com gestações de alto risco. Sua importância decorre também da incidência, etiologia e dificuldades de diagnóstico e de tratamento (Regev 2003).

A melhor definição para a RCF deveria estar baseada na avaliação do crescimento fetal, e não simplesmente na aferição do peso em determinada idade gestacional (Mandrizzato 2001). Segundo este autor, apenas um desvio na taxa de crescimento fetal poderia identificar a RCF verdadeira, com influência no resultado perinatal. Apesar de ser alvo de críticas nos dias de hoje, a definição de RCF que considera o peso para a idade gestacional ainda é a mais utilizada (ACOG 2001).

A incidência da RCF varia de acordo com a população estudada e critérios de definição e diagnóstico empregados. Na Clínica Obstétrica da FMUSP, a incidência de RCF situa-se em 15% (Bittar 1998).

Atualmente, vários estudos têm sido feitos para estimarmos a verdadeira incidência de RCF nas diferentes populações, e suas implicações ao recém-nascidos. Segundo Kramer (2002), o crescimento fetal considerado normal, varia de acordo com a população, com o tempo e com diversos fatores. Assim, temos que levar em conta todos estes fatores para diagnosticarmos RCF em determinada paciente e para estudarmos a real incidência de RCF em determinada população.

Na Clínica Obstétrica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) utilizamos as curvas idealizadas por RAMOS (1983), considerando crescimento adequado quando o peso, para determinada idade gestacional, situa-se entre o percentil 10 e 90.

A classificação da RCF utilizada em nosso serviço é baseada no modelo de Lin & Evans (1984), que a divide em três tipos: tipo I ou simétrico, quando a fase de hiperplasia é prejudicada, originando RN globalmente diminuídos; tipo II ou assimétrico, quando a fase de hipertrofia é acometida, com pólo cefálico e ossos longos pouco atingidos, sendo maior o comprometimento do abdome fetal e tipo intermediário, quando a fase de hiperplasia e hipertrofia estão comprometidas, com prejuízo no crescimento da circunferência cefálica e ossos longos, mas em grau menor que no tipo I.

O acompanhamento pré-natal adequado permite ao obstetra a detecção mais acurada de um déficit de crescimento fetal. Uma vez sob suspeita de RCF, a gestante poderá ser melhor avaliada e medidas serão tomadas com o objetivo de reduzir a morbidade e mortalidade perinatais.

Apesar de aproximadamente 20% dos fetos com RCF não serem detectados até o nascimento (ACOG 2001), a combinação de métodos clínicos e ultra-sonográficos aumenta a possibilidade de se efetuar este diagnóstico.

Além disso, o obstetra deve atentar para a presença de fatores de risco conhecidos para a RCF, como o tabagismo, patologias maternas (Exemplos: Hipertensão Arterial Sistêmica, cardiopatias, doenças auto-imunes, anemias, entre outras), patologias placentárias, malformações fetais, gestação gemelar, infecções, uso de drogas e alguns medicamentos, desnutrição, entre muitos outros.

Nos casos complicados com RCF a mortalidade perinatal é de seis a dez vezes maior em relação em relação aos AIG. Em estudo de óbitos fetais, excluindo-se as malformações, a RCF foi identificada em 40% dos casos (Gardosi 1998). Esta tendência foi ainda maior no período pré-termo, com 63% de RCF nos casos de óbitos fetais entre 31 e 33 semanas.

A morbidade perinatal é cerca de cinco vezes maior para os RN com RCF, as complicações neonatais também são maiores se existe a presença de RCF, principalmente se este for do tipo assimétrico.

Em gestações que apresentam RCF assimétrico, são mais freqüentes as Síndromes Hipertensivas e outras comorbidades maternas. Além disso, são significativamente mais freqüentes os óbitos perinatais, os índices de Apgar menores que 3 e a Síndrome do Desconforto Respiratório nestes Recém Nascidos em comparação com as gestações com fetos Adequados para Idade Gestacional ou com RCF simétrico (Jodi 2000).

Além das repercussões no período perinatal, o crescimento fetal diminuído pode repercutir posteriormente. Barker (1997), por meio de estudos epidemiológicos, demonstrou a associação entre baixo peso de nascimento e presença de fatores de risco cardiovasculares na vida adulta, tais como: hipertensão arterial, níveis séricos elevados de triglicérides e baixas concentrações séricas de HDL colesterol, além de diabete melito não insulino-dependente.

Objetivos:

Nosso estudo tem como principais objetivos analisar, em nossa população, as principais características epidemiológicas, clínicas, e obstétricas presentes nas pacientes que apresentam Restrição do Crescimento Intrauterino; relacionar os diagnósticos clínicos e obstétricos com a indicação do parto e com os resultados perinatais.

Metodologia:

O estudo será feito prospectivamente, através de entrevistas, exame físico e análise dos exames complementares das pacientes internadas na Enfermaria da Clínica Obstétrica do Professor Marcelo Zugaib do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, e no Berçário anexo à Maternidade, feitos pela própria pesquisadora, após preenchimento do Termo de Consentimento pela paciente, caso esta aceite participar do estudo. Coletaremos dados para o preenchimento do Protocolo desta pesquisa (em anexo), no período determinado.

Observação: O Termo de Consentimento será lido pela própria pesquisadora para a paciente, e serão preenchidas duas cópias, pois uma ficará de posse da paciente, e outra da pesquisadora.

Critérios de Inclusão:

Gestação com feto único e vivo;

Idade gestacional: DUM concordante com ultra-sonografia até a 12a semana, ou pelo menos duas ultra-sonografias compatíveis até a 20a semana;

Diagnóstico de CIUR nesta gestação (percentil < 10 ultrassonográfico)

Critérios de exclusão:

Presença de malformações fetais

Variáveis estudadas: (presentes no Protocolo a ser preenchido)

Idade: expressa em anos;

Cor: Branca e Não branca;

Estado Civil: Solteira, Casada, Amasiada, Viúva, Divorciada;

Escolaridade: Analfabeta, Primeiro Grau Completo ou Incompleto, Segundo Grau Completo ou Incompleto, Terceiro Grau Completo ou Incompleto;

Naturalidade;

Profissão;

Desejo desta gestação: Programada, Desejada, Aceita ou Não aceita;

Antecedentes pessoais;

Hábitos: tabagismo, etilismo, substâncias ilícitas;

Antecedentes familiares relevantes;
Motivos da presente internação;
Número de gestações e paridade; história das gestações anteriores;
Local e número das consultas pré-natais: HC ou outro serviço;
Idade gestacional confiável;
Posição da paciente nas curvas de Rosso (Relaciona Peso materno com sua altura em determinada Idade Gestacional) e nas curvas de normalidade para altura uterina em determinada idade gestacional (Belizán e Martinelli);
Ganho total de peso nesta gestação, em quilos;
Drogas usadas nesta gestação e suas dosagens;
Antecedentes obstétricos;
Internações anteriores e motivos;
Parâmetros de Ultrassonográficos e de Vitalidade Fetal;
Exames laboratoriais: Hemoglobina e Hematócrito; Sorologias e exames para detecção de colagenoses realizados;
Uso ou não de Corticóide e sua dosagem;
Idade gestacional em semanas por ocasião da interrupção da gestação;
Indicação da interrupção da gestação; Via de parto; Tempo de Rotura de Membranas;
Drogas utilizadas para Indução e Alterações presentes no Puerpério;
Sexo do RN; Peso ao nascimento; Idade gestacional calculada pelo método de Capurro;
Apgar; Posição do RN nas curvas de Ramos e Alexander (curvas de normalidade que comparam Peso ao nascimento em determinada Idade gestacional);
Complicações neonatais e Evolução do RN: Diagnosticadas pela equipe do Berçário;
Tempo de permanência do RN nos vários setores de Berçário até sua Alta;
Gasometria do cordão umbilical;
Estudo Anátomo-Patológico da Placenta.

Após o preenchimento do Protocolo, este será também aplicado em um programa do Microsoft Access, para posterior análise estatística dos dados por modelos a serem discutidos posteriormente.

SUBPROJETO 2

Contagem de hemácias nucleadas em fetos com restrição do crescimento fetal: relação com a dopplervelocimetria e resultados neonatais

Roberto Eduardo Bittar, Rossana Pulcineli Vieira Francisco, Silvio Martinelli, Marcelo Zugaib
Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade
de Medicina da Universidade de São Paulo

Estado da Arte

A restrição do crescimento fetal (RCF) é a segunda causa de morbidade e mortalidade perinatal, sendo superada apenas pela prematuridade. A mortalidade é de seis a dez vezes maior para os recém-nascidos com RCF, em relação aos adequados para a idade gestacional. Aproximadamente 30% de todos os óbitos fetais apresentam RCF (Gabbe, 1996). Também observa-se hipoxia, aspiração de mecônio, hipoglicemia, hipocalcemia, policitemia, hipotermia, hemorragia pulmonar e prejuízo no desenvolvimento neuropsicomotor em recém-nascidos (RN) portadores de RCF.

O diagnóstico de RCF é baseado no achado de peso do RN abaixo de uma medida de referência, geralmente o 10^o percentil para a idade gestacional. Entretanto, nem todos os RN com peso abaixo do 10^o percentil são necessariamente expostos a um processo patológico que leve a um desvio de crescimento. Alguns são pequenos devido a fatores constitucionais. Manning & Hohler (1991) e Gardosi et al. (1992) concluíram que 25 a 60% de RN classificados como tendo RCF na verdade apresentavam crescimento normal quando eram considerados parâmetros relacionados ao grupo étnico, paridade, peso e estatura materna. OTT (1988) observou que 70% dos RNs com diagnóstico de RCF eram apenas constitucionalmente pequenos. As alterações decorrentes da hipoxia nos fetos portadores de RCF “patológica” podem ser avaliadas através da contagem de hemácias nucleadas no sangue fetal e da dopplervelocimetria feto-placentária e fetal (circulação arterial e venosa).

Vários autores relataram que a RCF está associada a aumento de hemácias nucleadas (HN) no sangue fetal (Philip et al., 1989; Soothil et al., 1987). O número médio de HN no sangue de RN de termo saudáveis nas primeiras horas de vida é variável, mas, em geral, são encontradas 500 HN por mm³ e um valor acima de 1000 HN por mm³ pode ser considerado elevado. Também podemos considerar típicos valores de 0 a 10 HN por 100 leucócitos, e contagens acima de 10 a 20 HN por 100 leucócitos também são considerados anormais (Hermansen, 2001). Além da RCF, outras condições que também podem levar à elevação do número de HN no sangue fetal são: aloimunização Rh, diabete melito materno, tabagismo, infecções congênitas e prematuridade. (Philip et al. 1989, Green et al. 1989, Bernstein et al. 1997, Baschat et al. 1999,

Yeruchimovich et al. 1999). Levando-se em conta apenas a idade gestacional, a prematuridade isoladamente não justifica o encontro de um número superior a 27 HN por 100 leucócitos (Anderson et al., 1941).

Alguns ensaios demonstraram aumento de precursores das hemácias no sangue periférico de RN portadores de hipoxemia intra-uterina (Anderson et al., 1941; Thilaganathan et al., 1994; Phelan et al., 1995). Soothil et al. (1987) realizaram cordocentese em fetos com RCF e demonstraram elevação na contagem de hemácias nucleadas proporcionalmente aos níveis de hipoxemia, acidose e hipercapnia. Resultados semelhantes foram obtidos de amostras de sangue do cordão umbilical de fetos com RCF (Gronenberg et al., 1991).

A RCF está associada com aumento da concentração de eritropoetina no plasma fetal (Snijders et al., 1993). Foi proposto que o aumento do número de precursores de hemácias no sangue periférico reflete o aumento da hematopoiese ou a liberação prematura destas células da medula óssea fetal em resposta à eritropoetina (Soothil et al., 1987; Snijders et al., 1993). O aparecimento de HN no sangue periférico pode estar na dependência de hematopoiese extra-medular, principalmente hepática (Snijders et al., 1993). A eritropoetina também age acelerando divisões mitóticas dos normoblastos, aumentando o fluxo sanguíneo e a infra-estrutura porosa da medula óssea, permitindo a liberação de hemácias nucleadas de grande tamanho (Hermansen 2001).

A hipoxia intraparto também tem sido apontada com fator estimulador da eritropoiese (Widness et al. 1984, Hanlon-Lundberg et al. 1999). Ainda não se definiu se a contagem de HN é útil para determinar o intervalo de tempo de uma lesão causada por hipóxia no período intraparto (Naeye et al. 1995, Leikin et al. 1996). Em um modelo animal, a liberação de reticulócitos não se verificou até o segundo ou terceiro dia após o insulto hipóxico (Georgieff et al. 1996).

O acompanhamento de fetos portadores de RCF através da dopplervelocimetria está baseado na monitorização das alterações hemodinâmicas decorrentes da hipoxia. Os mecanismos adaptativos desenvolvidos pelo feto frente à hipóxia incluem redistribuição do fluxo sanguíneo com vasodilatação cerebral (diminuição do fluxo sanguíneo durante a diástole observada na artéria cerebral média). Se o agravo persistir, ocorrerá vasoconstricção periférica intensa, aumento da pressão diastólica final nos ventrículos e diminuição do fluxo sanguíneo no território venoso durante a sístole atrial, levando a um aumento do índice de pulsatilidade (IP) no ducto venoso (DV).

A associação entre dopplervelocimetria da artéria umbilical anormal (Bilardo et al., 1990; WEINER et al., 1989) e ducto venoso alterado (Hecher et al., 1995; Rizzo et al., 1966) com hipoxemia e acidemia em fetos com RCF foi documentada através de cordocentese. Também foram feitos relatos entre a associação de aumento do IP da artéria umbilical com a elevação do número de hemácias nucleadas no sangue periférico de recém-nascidos (Gronenberg et al., 1991; Bernstein et al., 1997). Baschat et al. (1999) demonstraram relação entre a dopplervelocimetria arterial e venosa anormal com o aumento de HN no sangue de RN com RCF ao nascimento.

AXT-Fliedner et al. (2000, 2001) realizaram estudo associando o encontro de número elevado de HN no sangue do cordão umbilical com a dopplervelocimetria arterial alterada. Estes autores sugeriram a utilização deste método na diferenciação de fetos pequenos por fatores constitucionais daqueles submetidos à insuficiência placentária crônica. Minior et al. (2000) utilizaram a contagem de HN no período neonatal com o objetivo de distinguir recém-nascidos portadores de RCF, submetidos à hipoxia intra-uterina, daqueles constitucionalmente pequenos. Neste estudo, os RN que tiveram contagem elevada de HN nas seis primeiras horas de vida apresentaram complicações neonatais em número significativamente maior do que os RN com número normal de HN.

Objetivos:

Com este estudo objetivamos determinar se alterações circulatórias verificadas pela dopplervelocimetria em fetos portadores de RCF se refletem em aumento no número de hemácias nucleadas no sangue do cordão umbilical. Para esta finalidade, gestantes com recém-nascidos de peso abaixo do percentil 10 serão subdivididas em grupos de acordo com o resultado da dopplervelocimetria feto-placentária e fetal. Entre os grupos, serão analisadas diferenças quanto ao número de hemácias nucleadas no cordão umbilical e resultados neonatais.

Metodologia:

Desenho do estudo: estudo analítico observacional de corte transversal

Tamanho da amostra:

Para definirmos o tamanho amostral levamos em conta: a variabilidade dos dados (dentro de cada grupo) e a diferença que queremos observar, além do nível de significância e do poder do teste. Supomos que os dados seguem uma distribuição normal e, para a apreciação dos mesmos, utilizamos a técnica de análise de variância para um fator fixo (Winer, 1971; Neter et al., 1990).

A estimativa do valor da variabilidade está baseada em estudo já realizado (Baschat et al., 1999) e o valor que utilizamos para o desvio-padrão é 20. O nível de significância que trabalhamos é o de 5%.

Baseados na diferença entre as médias que desejamos observar, e na variabilidade entre as médias, encontramos um $n=20$ pacientes por grupo. Com este número de pessoas, teremos poderes de teste maiores que 90% quando a variabilidade entre as médias for no mínimo de 10. Ao compararmos as médias duas a duas, teremos um poder de aproximadamente 70% se a diferença entre elas for de 20 e um poder de aproximadamente 97% se a diferença entre elas for de 30.

Considerando que na instituição o número médio de partos/mês de gestantes cujos fetos são portadores de RCF é de 10, e levando em conta uma perda de 50% dos casos devido aos

critérios de exclusão e óbitos fetais, serão admitidos em média, ao estudo, 5 casos mensais, totalizando aproximadamente 16 meses para a coleta de dados.

Seleção dos casos:

Os casos serão selecionados dentre as gestantes atendidas na Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da FMUSP, com diagnóstico ultra-sonográfico de restrição do crescimento fetal (peso fetal estimado abaixo do 10^o percentil para a idade gestacional segundo Hadlock et al 1991). A idade gestacional será calculada de acordo com a data da última menstruação e confirmada por ultra-sonografia até a 20^a semana de gestação.

Serão excluídas as gestantes que apresentarem:

Doença cardiovascular, exceto a hipertensão;

Doença renal;

Diabete melito;

Gestação múltipla;

Evidência de corioamnionite;

Anomalias fetais estruturais ou cromossômicas;

Infecções congênitas;

Intercorrências obstétricas: placenta prévia e descolamento prematuro de placenta;

Recém-nascidos com peso de nascimento superior ao percentil 10 para a idade gestacional, segundo Hadlock et al. (1991).

Após a seleção e obtenção do respectivo consentimento pós-informado, a gestante será encaminhada para a realização de exame de dopplervelocimetria feto-placentária, arterial e venosa fetal.

Dopplervelocimetria

As gestantes serão submetidas à dopplervelocimetria feto-placentária (artéria umbilical), e fetal (artéria cerebral média e ducto venoso), em intervalo de tempo inferior a 24 horas antes do parto. Serão analisados, no mínimo, três sonogramas, com ondas uniformes, utilizando-se a média dos valores obtidos. O filtro a ser utilizado será de 100 Hz.

A artéria umbilical será insonada próximo à inserção placentária, obtendo-se a relação sístole/diástole (A/B), sendo os resultados classificados como anormais quando acima do percentil 95 para a idade gestacional, segundo Amin Jr (1989). Será ainda obtido o índice de pulsatilidade que posteriormente será classificado utilizando-se da curva de normalidade de Arduini (1990), sendo considerado anormal quando acima do percentil 95 para a idade gestacional correspondente.

A artéria cerebral média será avaliada junto à sua emergência, próximo ao Polígono de Willis. Para o diagnóstico de centralização fetal, o índice de pulsatilidade (IP) obtido será comparado com a curva de normalidade de Arduini; Rizzo (1990), sendo considerado anormal quando abaixo do percentil 5 para a idade gestacional correspondente.

Para a identificação do ducto venoso, visibiliza-se inicialmente a porção intra-abdominal da veia umbilical e sua bifurcação. Considera-se anormal o resultado obtido, quando o IP do ducto venoso exibir valores superiores ao percentil 95 da curva de normalidade, segundo Hecher et al. (1994).

As pacientes serão divididas em quatro subgrupos, de acordo com o último exame de dopplervelocimetria:

Grupo I: resultados normais de todos os parâmetros do Doppler;

Grupo II: resultados anormais dos índices obtidos da artéria umbilical;

Grupo III: resultados anormais dos índices da artéria umbilical associado à centralização fetal;

Grupo IV: resultados alterados de todos os parâmetros analisados, incluindo o ducto venoso.

Contagem de hemácias nucleadas obtidas do sangue do cordão umbilical

Após o nascimento, o sangue será coletado da artéria umbilical para análise hematológica e gasimétrica, sendo encaminhado ao Laboratório Central do Hospital das Clínicas da FMUSP. Após a contagem automática das células sanguíneas, será preparado um esfregaço do mesmo material, corado (coloração Wright) e submetido à contagem manual de hemácias nucleadas fetais por técnicos de laboratórios treinados. Serão contadas as hemácias nucleadas em números absolutos (por mm^3) e por 100 leucócitos.

Variáveis analisadas:

Maternas:

Idade;

Cor;

Gestações anteriores;

Paridade;

Abortos anteriores;

Tabagismo;

número de cigarros consumidos por dia;

Doenças associadas;

Intervalo em horas entre o último exame de dopplervelocimetria e o parto;

Valor da relação sístole/diástole da artéria umbilical;

Classificação do resultado sístole/diástole da artéria umbilical (normal / anormal);

Valor do índice de pulsatilidade da artéria umbilical;
Classificação do resultado índice de pulsatilidade da artéria umbilical (normal/ anormal);
Presença de diástole zero na artéria umbilical (sim / não);
Presença de diástole reversa na artéria umbilical (sim / não);
Valor do índice de pulsatilidade da artéria cerebral média;
Classificação do resultado índice de pulsatilidade da artéria cerebral média (normal / anormal);
Índice de pulsatilidade para veias do ducto venoso;
Classificação do resultado índice de pulsatilidade ducto venoso (normal / anormal);
Subgrupo definido pelos resultados da dopplervelocimetria (1, 2, 3 ou 4)
Tipo de parto;
Indicação de cesárea;
Idade gestacional no parto.

Neonatais:

Peso de nascimento;
Classificação do peso de nascimento em relação à idade gestacional: segundo curva de Hadlock et al., 1991;
Índice de Apgar de 1º, 5º e 10º. minutos;
ph do sangue da artéria umbilical;
Pressão parcial de oxigênio (pO₂) do sangue da artéria umbilical;
Pressão parcial de dióxido de carbono (pCO₂) do sangue da artéria umbilical;
Excesso de bases (BE) do sangue da artéria umbilical;
Dosagem de bicarbonato do sangue da artéria umbilical;
Número de hemácias nucleadas por 100 leucócitos no sangue da artéria umbilical;
Número de hemácias nucleadas por mm³ no sangue da artéria umbilical;
Hemoglobina do sangue da artéria umbilical;
Hematócrito do sangue da artéria umbilical;
Número de plaquetas do sangue da artéria umbilical;
Número de leucócitos do sangue da artéria umbilical;
Hipoglicemia neonatal;
Hipocalcemia neonatal;
Outras intercorrências neonatais;
Necessidade de UTI neonatal;
Dias de internação em UTI neonatal;
Óbito neonatal precoce;
Óbito neonatal;
Óbito hospitalar;

Instrumentos para a coleta de dados:

Especificamente para o estudo, foram desenvolvidos dois tipos de instrumento:

Ficha de coleta de dados do estudo (Anexo 1), contendo informações sobre a identificação de cada gestante, exames de dopplervelocimetria, tipo de parto, contagem de hemácias nucleadas no sangue do cordão umbilical, resultados maternos e perinatais;

Termo de consentimento pós-informado, que deverá ser lido e explicado a cada possível participante do estudo, a qual deverá assiná-lo se estiver de acordo com seus termos.

Coleta e processamento de dados:

A coleta de dados será feita basicamente através de um formulário padronizado (Anexo 1), igualmente preenchido para todos os sujeitos admitidos no estudo. Este formulário começará a ser preenchido no momento da admissão da gestante ao estudo e continuará até a alta da puérpera e alta ou óbito do recém-nascido. Os formulários serão revisados pelo responsável do estudo.

Os dados serão inseridos num “software” de banco de dados, desenvolvido especialmente para as informações contidas no questionário, a partir do “Microsoft Access”, versão 2000, em português. O arquivo assim obtido será utilizado para a análise dos dados. Cópias adicionais serão feitas por questão de segurança.

Análise dos dados:

Para se verificar a significação estatística das diferenças de distribuição encontradas para as variáveis, será utilizado o teste do qui quadrado com um valor p inferior a 5% para as variáveis categóricas e teste t de Student para as numéricas contínuas.

O número de hemácias nucleadas será relacionado como variável dependente e, através de análise de regressão múltipla, será avaliado de acordo com a variável independente resultados da dopplervelocimetria, verificando qual o seu determinante mais importante.

Para a realização dos procedimentos de análise estatística, será utilizado o programa EPI-INFO , versão 6.04, fornecido pelo CDC (Center of Disease Control) de Atlanta e o programa SAS, versão 6.12.

Aspectos Éticos

Será assegurada a manutenção da confidencialidade da fonte de informação. Cada caso será designado apenas por um número de inclusão no estudo. Sua identidade não será revelada. Cada gestante terá seu caso conduzido de acordo com o protocolo de condutas da Clínica Obstétrica da FMUSP, e o presente estudo não acarretará qualquer alteração neste seguimento. É necessário que cada gestante esteja informada sobre o direito de não participar e direito de abandonar a qualquer momento sua participação, antes de ser incluída no estudo. Para isso, o

consentimento pós-informado deverá ser lido e explicado para cada possível participante no estudo, assinado por ela e pelo médico.

SUBPROJETO 3

Morfologia funcional da placenta humana em gestações normais e complicadas pela síndrome da restrição de crescimento intra-uterino

Estela Bevilacqua

Objetivo

Este estudo tem como principal meta correlacionar a morfologia placentária a alterações no padrão de expressão protéica e gênica de fatores angiogênicos em placentas de recém nascidos caracterizados como portadores da síndrome de restrição do crescimento intra-uterino (*intrauterine growth restriction*, IUGR), com o propósito de acrescentar estas informações morfológicas à rotina diagnóstica desta patologia, que pode ser de fundamental importância no prognóstico de distúrbios metabólicos que geralmente acometem estes recém-nascidos na vida adulta.

CIUR e fatores de crescimento relacionados ao desenvolvimento vascular

Restrição de crescimento intrauterino é uma condição obstétrica comumente encontrada e usualmente classificada a partir do tamanho do recém-nascido ao nascimento (Alkalay, 1998). Uma definição convencional também considera de crescimento restrito aquele feto cujo peso ao nascimento é menor que a média da idade gestacional. Estudos epidemiológicos mostram que em humanos alterações no padrão de crescimento fetal intrauterino podem estar associadas a uma maior incidência de doenças cardiovasculares e metabólicas que acometem a vida adulta. Dentre estas distúrbios destacam-se principalmente a hipertensão, isquemia cardíaca, intolerância à glicose, resistência à insulina, diabetes tipo 2, hiperlipidemia, hipercortisolemia, obesidade, doença pulmonar obstrutiva, falência renal e distúrbios reprodutivos no adulto (Barker 1994). Por exemplo, uma criança magra com baixo índice ponderal é mais propensa a desenvolver diabetes do tipo 2 na idade adulta do que um bebê simetricamente pequeno (Phillips et al. 1994). Estas observações levaram à hipótese de que determinadas doenças no adulto podem surgir ainda no útero como resultado do desenvolvimento de tecidos, órgãos e sistemas-chave em condições intrauterinas sub-ótimas associadas a um prejuízo no crescimento fetal. A restrição de crescimento intrauterino também é mencionada nos muitos estudos epidemiológicos como uma importante causa de morbidez e mortalidade perinatal (Barker 1994). Dentre os muitos fatores que podem estar envolvidos, destacam-se as alterações na vascularização utero-placentária (Macara et al., 1996). Nestes casos, os vasos sanguíneos uterinos não sofrem as modificações necessárias para um

adequado suprimento sanguíneo placentário de modo que a taxa de sangue oxigenado que chega ao feto é comprometida. Esta insuficiência é também referida como hipóxia placentária. Placentas de recém-nascidos com CIUR apresentam morfologia alterada, vilos terminais menores e anômalos e modificação no padrão de capilarização, o que se acredita seja uma das principais causas de deficiências no transporte de gases via placenta e de riscos de hipóxia e acidose fetal (Brosens et al., 1997; Kohen, 1999). Modificações nas taxas de proliferação do citotrofoblasto também tem sido relatada assim como no número de núcleos do sinciciotrofoblasto. A velocidade do fluxo sanguíneo da artéria umbilical diastólica também é anormal. Atualmente a literatura enfatiza a importância de inúmeros fatores que alteram a fisiologia placentária, tais como hormônios e fatores de crescimento, dando especial destaque ao balanço entre os fatores VEGF, PLGF e a PO₂ para os processos angiogênicos e conseqüentemente para o desenvolvimento vascular placentário (Charnock-Jones et al., 1994; Ahmed et al., 1997; Ahmed & Kilby; 1997; Hamai et al., 1998; Regnault et al., 2003; Tsatsaris et al., 2003).

Metodologia

Sujeito

Serão utilizadas placentas de recém-nascidos selecionadas por critérios clínicos e morfológicos de inclusão e exclusão estabelecidos pelo Serviço de Pediatria e Neonatologia do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, de acordo com as normas éticas preconizadas pelo Comitê de Ética em Experimentação com Seres Humanos daquela Instituição e do Instituto de Ciências Biomédicas da USP.

Metodologia

Fragmentos de placentas de recém-nascidos considerados pelos padrões utilizados como normais e com restrição de crescimento intra-uterino sem outra patologia associada serão processados para a obtenção de preparados histológicos e ultra-estruturais, a partir dos quais será realizada análise morfológica geral e estudos imunohistoquímicos para a localização de VEGF e seus receptores e de PIGF e seus receptores. Parte deste material também será preparado para a realização de *Western Blottings* para a análise semi-quantitativa dos fatores angiogênicos e para o estudo da expressão gênica destes fatores e seus receptores, por rT-PCR. A análise será estatisticamente comparada, sempre que oportuno e possível, com os resultados obtidos para as placentas de fetos de crescimento intrauterino, considerados normais.

SUBPROJETO 4

Relação entre os níveis de zinco intra-eritrocitário e anidrase carbônica em recém-nascidos de termo, com e sem crescimento intra-uterino restrito durante o primeiro mês de vida

Renato T. Yamada, Cléa R. Leone

Estado da Arte

O Zinco (Zn) é o segundo oligoelemento mais abundante no corpo humano, com grande capacidade de ligação a proteínas, sendo sua concentração, sob a forma livre, mínima. Esta afinidade de ligação a proteínas confere-lhe a importante função de metaloenzima. Atualmente são conhecidas mais de 300 metaloenzimas e proteínas ligadas ao Zn, fundamentais em vários processos do metabolismo celular, tais como: regulação da expressão de muitos genes e a multiplicação celular (Vallee BL, Falchuk KH 1993, Castillo-Durán et al. 1999), ação anti-oxidante (Phylactos AC et al 1995; Guohua C et al 1991); melhora da resposta imune (Obladen M et al 1998); promoção do crescimento celular (Vallee BL et al 1993); ação em neurotransmissores e no desenvolvimento do sistema nervoso central (Salgueiro MJ et al 2002), entre outros.

A concentração de Zn plasmático é menor do que 1% do total corpóreo, não sendo um bom indicador das concentrações de Zn em um indivíduo. Por outro lado, aproximadamente 95% do Zn corpóreo é intracelular, ligado a enzimas, o que torna o seu estudo difícil, dificultando a compreensão do seu metabolismo. Pesquisas com o uso de radioisótopos e isótopos estáveis têm esclarecido melhor a sua fisiologia e homeostase, embora sejam complexos e de difícil interpretação.

Como o Zn pl altera-se somente quando os sinais clínicos já estão bem evidentes e as concentrações de zinco intra-eritrocitário (Zn ie) costumam ser bem maiores do que as plasmáticas, acredita-se que o Zn ie seja um indicador mais sensível da real concentração corpórea de Zn e na detecção mais precoce de sua deficiência.

Estudos sobre a distribuição de Zn ie mostram que 87% está ligada à anidrase carbônica, 5,4% ao superóxido dismutase e 7,6% sob a forma livre (Ohno H et al, 1985).

Na literatura, já se tem bem estabelecido os níveis de zinco plasmático (Zn pl) e Zn ie no adulto (Kosman et al 1979). A maioria dos estudos no período neonatal refere-se ao Zn sérico. Speich et al, em 1992, determinaram valores de Zn ie iguais a $40,4 \pm 13,6 \mu\text{mol/l}$ e Zn pl iguais a $16,0 \pm 3,02 \mu\text{mol/l}$ em sangue de cordão umbilical de RN T.

Situações nas quais a oferta nutricional fetal seja alterada poderão influenciar o conteúdo de Zn corpóreo. Uma menor demanda de substrato para o feto com a conseqüente desaceleração no seu crescimento, caracteriza as situações de crescimento intra-uterino restrito (CIUR).

O seu estudo torna-se importante por: (1) efeitos diretos na morbidade e mortalidade perinatal, que envolvem a asfixia perinatal, hemorragia pulmonar, aspiração meconial, síndrome da hiperviscosidade sangüínea, hipoglicemia e distúrbio do desenvolvimento neurológico (Pollack RN et al 1992); (2) implicação na evolução futura destas crianças, onde investigações epidemiológicas sugerem que crianças com CIUR têm uma incidência maior de baixa estatura e de desenvolvimento de doenças, como hipertensão arterial, doenças cardiovasculares e doenças metabólicas, em especial, *diabetes mellitus* não insulino dependente (Gluckman PD et al 1997, Gluckman PD et al 1996).

Há estudos em RN de termo e pré-termo, na grande maioria com dosagem de níveis de Zn sérico no cordão umbilical ou com uso de isótopos estáveis. Raros são os trabalhos com Zn ie e em RN com CIUR. Recente estudo analisou valores de Zn plasmático e intra-eritrocitário em RN T, com e sem CIUR, durante o primeiro mês de vida (Yamada 2004). Yamada e Leone (Yamada & Leone 2004) encontraram, em RN T sem e com CIUR respectivamente, valores de Zn pl iguais a $11,6 \pm 2,5$ e $11,5 \pm 2,5$ e de Zn ie iguais a $36,3 \pm 9,3$ e $34,9 \pm 11,6$ em sangue de cordão umbilical.

Uma vez que os RN com CIUR têm uma limitação de suprimento durante o crescimento fetal, eles apresentam uma menor massa tecidual, menor concentração de proteínas e menores reservas adquiridas no último trimestre gestacional. Em consequência a estas limitações, menor desenvolvimento celular. Pelo fato de o Zn ser predominantemente intracelular e ligado a proteínas, acredita-se que este oligoelemento apresente níveis corpóreos baixos neste grupo de RN.

O mesmo ocorre com os RN PT que, além de possuírem imaturidade do trato gastrointestinal para a absorção do Zn, têm maior demanda pelo rápido crescimento, maior risco de aquisição de doenças e privação de receberem a maior oferta de Zn durante o último trimestre gestacional (Díaz-Gómez et al, 2003).

Apesar desta relação entre as concentrações corpóreas de Zn e o estado nutricional fetal, os resultados obtidos em recente estudo não mostraram diferenças estatisticamente significantes em relação às concentrações de Zn pl e Zn ie em RN T, com e sem CIUR, ao nascimento. Porém, a evolução das concentrações de Zn ie elevou-se durante o primeiro mês de vida, principalmente nos RN sem CIUR (Yamada 2003). Como o Zn intra-eritrocitário está ligado principalmente a anidrase carbônica, supõe-se que a concentração de Zn ie eleva-se ao longo do primeiro mês de vida devido ao aumento da atividade enzimática, como por exemplo, a anidrase carbônica.

Com base nestes dados sobre o comportamento do Zn corpóreo, apesar da dosagem do Zn pl ser o meio mais fácil e de menor custo para sua determinação, o Zn ie é a fração circulante em maior concentração e que melhor refletiu o conteúdo corpóreo de Zn, elevando-se ao longo do primeiro mês e mantendo uma relação com a concentração de hemoglobina. Desta forma, supõe-se que esta possa alterar-se com o estado nutricional do RN, elevando-se durante os primeiros meses de vida à custa da incorporação celular deste oligoelemento pelo aumento de sua atividade

metabólica, apesar da redução do número de eritrócitos, de forma que esta elevação maior será quanto melhor o estado nutricional da criança.

Objetivos

Geral:

Analisar, em recém-nascidos de termo, com e sem crescimento intra-uterino restrito, os níveis de Zn ie e anidrase carbônica durante o primeiro mês de vida.

Específicos:

Em RN de termo, com e sem CIUR:

1. Descrever os níveis de Zn ie e anidrase carbônica em sangue de cordão umbilical e com 1 mês de vida.
2. Comparar os resultados obtidos entre os RN T com e sem CIUR.
3. Analisar, durante o primeiro mês de vida:
 - 3.1 A influência da evolução nutricional sobre os níveis de zinco intra-eritrocitário e anidrase carbônica.
 - 3.2 A relação entre o Zn ie, hemoglobina e anidrase carbônica.

Metodologia

Serão estudados 80 RN T, com e sem CIUR, nascidos na maternidade do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) e admitidos no Berçário Anexo à Maternidade (BAM) e que estiverem em aleitamento materno exclusivo. Serão excluídos da pesquisa os RN com malformações congênitas, lesões dermatológicas, infecção, asfixia perinatal, uso de infusão intravenosa, filhos de mães com patologias (desnutrição, diabetes, talassemia major e outras anemias, incompatibilidade sangüínea materno-fetal, osteossarcoma primário do osso, doença coronariana, arteriosclerose, acrodermatite enteropática - Doença de *Danbolt*, febre tifóide, tuberculose pulmonar, carcinoma metastático do fígado, doenças gastrointestinais, isquemia aguda do miocárdio, doença hepatocelular grave, infecção aguda vigente no momento do parto ou até 10 dias antes, leucemias, linfomas, doença renal, alopecia e lesões dermatológicas e hipoalbuminemia)¹⁶, ou filhos de mães em uso de medicamentos (corticosteróides, fenitoína, anti-neoplásicos, interferon, AAS, tiazídicos)(Milne DB et al, 1995) e/ou drogaditas, que possam interferir no metabolismo do Zn.

As mães serão consultadas previamente para a obtenção de autorização para a inclusão de seus filhos neste estudo.

Ao nascimento, será colhido sangue de cordão umbilical para a determinação de Zn intra-eritrocitário e anidrase carbônica, além de hemograma. Serão realizadas as medidas antropométricas do RN: peso, comprimento, perímetro cefálico e perímetro braquial. Estas mesmas determinações serão repetidas com um mês de vida. A avaliação nutricional da mãe basear-se-á nas medidas de peso e estatura, além de história alimentar e antecedentes pessoais.

Métodos de Determinação de Zn

Para a determinação dos níveis de Zn intra-eritrocitário, anidrase carbônica e hemograma serão utilizados 3,0 ml (três mililitros) de sangue colhido do cordão umbilical e do RN. O hemograma será realizado pelo Laboratório de Hematologia do HC-FMUSP, a dosagem de Zn pelo Laboratório de Bioquímica do HC-FMUSP e a anidrase carbônica pelo Laboratório de Hematologia do Prof. Dr. Orlando Barreto.

Para o preparo do material para as dosagens de Zn foi desenvolvida uma técnica baseada na metodologia descrita por Zak et al, 1962. A amostra de sangue será centrifugada a 2500 rpm por 10 min. As hemácias centrifugadas serão lavadas com 3ml de SF0.9% a 4°C e submetida a nova centrifugação a 2500 rpm por mais 10 min. Este processo de lavagem das hemácias será realizado duas vezes. O sobrenadante será desprezado e as hemácias lavadas serão lisadas com água deionizada a 4°C na proporção de 1:1. Este material será conservado em freezer a -20°C. A dosagem tanto do Zn intra-eritrocitário quanto anidrase carbônica será realizada pelo método de Espectrofotometria por Absorção Atômica (Zak et al, 1962; Davies NT, Williams RB, 1977).

Análise Estatística

Serão calculadas as médias e desvios-padrão das determinações de Zn ie e anidrase carbônica, sendo os valores correspondentes aos grupos estudados comparados entre si pelo método do Qui-Quadrado. As análises de correlação utilizarão o método de correlação de *Pearson*. O nível de significância aceito será de 5% ($p < 0,05$).

Considerando os valores de Zn ie ($\mu\text{mol/l}$) de $36,3 \pm 9,3$ e $34,9 \pm 11,6$ em recém-nascidos de termo, com e sem CIUR respectivamente¹⁴, e assumindo a necessidade de se identificar uma diferença estatisticamente significativa de 30% entre estes dois grupos, para um $\alpha = 5\%$ e um poder de teste de 80,0%, com base em Kirkwood, B. R., estimou-se um n de 40 casos em cada grupo do estudo.

Subprojeto 5

Intensidade do Crescimento Intra-uterino Restrito e níveis de magnésio intra-celular e iônico no binômio mãe-filho em gestações de termo e sua evolução nos primeiros três meses de vida

Naila OE Barbosa, Thelma S. Okay, Cléa R. Leone

Estado da Arte

O Mg é o 2º cátion intracelular mais comum no organismo (Marcus et al, 1997). Desempenha importante papel no metabolismo celular: é cofator em mais de 325 reações enzimáticas, ativando várias enzimas envolvidas no metabolismo do fósforo, fosforilação oxidativa mitocondrial, síntese e degradação de ácidos nucleicos e na regulação da excitabilidade neuromuscular (Marcus et al, 1997; Altura, 1994). É essencial para as reações intracelulares que envolvem o ATP, na transferência, estoque e utilização de energia (Wacker; Parisi, 1968; Altura; Altura, 1995).

A concentração de Magnésio Total (MgT) foi a primeira forma e a mais facilmente medida de Mg e é utilizada rotineiramente na prática clínica diária para se ter acesso ao Mg circulante (Munoz et al, 2000; Sasaki et al 2000). A forma iônica (Mgi) e fisiologicamente ativa pôde ser determinada recentemente através da utilização da técnica do eletrodo íon seletivo (Barbosa et al, 2005).

No entanto, 99 % do Mg corpóreo total é encontrado no espaço intracelular. Distribui-se principalmente nos ossos (65%), sob a forma cristalina, e no compartimento intracelular dos músculos e tecidos moles (34%) (Paunier, 1992; Cashman; Flynn, 1999). Assim, pela dificuldade de estimativa do conteúdo intracelular de Mg no organismo já que todos os métodos desenvolvidos até o momento são custosos e não estão disponíveis para uso de rotina, o metabolismo do Mg ainda não está completamente elucidado (Fiser et al., 1998).

A concentração sérica de Mg pode, ainda, sofrer influência de vários fatores que alteram sua concentração, como o pH, ação da insulina e, assim, as concentrações intracelulares seriam um indicador mais sensível da real concentração de Mg corpóreo.

É possível que fatores nutricionais presentes no período perinatal, como o Crescimento Intra-uterino Restrito (CIUR), possam causar alterações da homeostase do Mg, ainda não bem definidas.

O CIUR é caracterizado por um crescimento fetal insuficiente e está associado a um maior risco de morbidade e mortalidade perinatal. A morbidade neonatal associada ao CIUR, inclui: a asfixia perinatal, síndrome de aspiração meconial, hemorragia pulmonar, síndrome de hiperviscosidade e distúrbios metabólicos (Pollack & Divon 1992; Cetin et al., 1996).

Inúmeros fatores podem causar restrição do crescimento, desde maternos e placentários, até fetais. Independentemente da etiologia, a falha no crescimento será devida a um dos seguintes mecanismos: inadequado suprimento materno de nutrientes, dificuldade de transferência desses pela placenta e incapacidade do feto de utilizá-los (Pollack; Divon, 1992; Gluckman; Harding, 1997).

Estudos realizados em RN com CIUR evidenciaram a presença de níveis elevados de Mgⁱ em relação ao grupo controle, mas tal achado pode ter sofrido a influência das concentrações séricas de albumina, diminuídas no grupo com restrição, além da acidose decorrente da hipoxia observada frequentemente nessa condição (Barbosa et al, 2005). Em relação ao Magnésio intracelular (Mg^{ic}), alguns autores referem níveis diminuídos de plaquetas (Takaya, 2004) na presença do CIUR.

Objetivos

Em gestações de termo, com crescimento intra-uterino restrito, analisar os níveis de Magnésio total, intracelular e iônico:

1. Na mãe ao nascimento;
2. No recém-nascido ao nascimento e durante os primeiros três meses de vida;
3. Avaliar a influência da evolução nutricional pós-natal sobre esses níveis;
4. Comparar os valores obtidos com os de recém-nascidos de termo sem CIUR.

Metodologia

Será realizado um estudo de coorte, no Berçário Anexo à Maternidade, da Divisão de Pediatria Clínica Intensiva e Neonatal do Instituto da Criança “Prof. Pedro de Alcântara”, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (BAM-HC-FMUSP) no período de 2005 a 2007.

Serão incluídos recém-nascido de termo (Idade gestacional entre 37 e 41 6/7 semanas) após obtenção de termo de Consentimento Livre e Esclarecido, assinado pelos pais ou responsáveis. Serão excluídos os RN com más-formações maiores, anomalias genéticas, infecções congênitas; gemelaridade; realização de exsanguineotransfusão na 1^a semana de vida; doença materna capaz de interferir no metabolismo do Mg, como o diabetes mellitus ou gestacional e hiperparatireoidismo; uso de medicações, durante a gestação ou parto, capazes de afetar o metabolismo do Mg, como o sulfato de Mg.

Os RN admitidos no estudo serão divididos em dois grupos de estudo:

Grupo I: Constituído por RNT sem CIUR;

Grupo II: Constituído por RNT com CIUR

Ila : CIUR leve e moderado – IK 0,75 - 0,85

Ilb : CIUR grave – IK <0,75

O diagnóstico de CIUR será baseado em um peso de nascimento situado abaixo do percentil 10 para a curva de referência e, além disso, numa relação entre o peso de nascimento e

o peso estimado no percentil 50 para cada idade gestacional, inferior a 0,85 (Índice de Kramer, 1989). Os valores de referência para os percentis 10 e 50 foram obtidos a partir do estudo de Alexander (1996).

Serão realizadas determinações de Magnésio iônico (Mgi), e Magnésio Total (MgT) materno, em sangue de cordão umbilical e no 1º e mês de vida, no Laboratório do Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, FMUSP.

O volume total de sangue em cada coleta será de 3 ml, que será dividido em 3 alíquotas:

1. 1 ml em seringa heparinizada (S-Monovette® para gasometria com 50UI de heparina de lítio/ml sangue, balanceada com Ca; SARSTEDT), para dosagem de Mgi
2. 1 ml em tubo seco com gel para dosagem de MgT.
3. 1 ml em tubo heparinizado para dosagem de Mg_{ie}

Será realizada coleta de sangue materno e de cordão umbilical logo após o nascimento. A coleta sanguínea com 1 mês de vida será realizada pela própria autora, em consulta de rotina, em vaso sanguíneo superficial de fácil acesso, programando-se a sempre a coleta para o momento em que for necessária a realização de punção venosa para dosagens laboratoriais de rotina nesses RN.

A determinação de Mgi será realizada pela técnica do eletrodo íon-seletivo, através do equipamento NOVO Stat Profile M Analyzer - NOVA Biomedical Corporation, Waltham, Massachusetts (Nova Biomedical, Stat Profile M Reference Manual, 1998).

O Magnésio Total será determinado pelo Método Colorimétrico de ponto de viragem no equipamento Cobas Mira-Roche Diagnostic System, Inc.

O Mg_{ic} será determinado pela espectrofotometria de absorção atômica.

Análise Estatística

O n foi calculado baseado na pressuposição de que os grupos a serem comparados teriam uma diferença na média das concentrações séricas de Mgi de aproximadamente 30%. Para um $\alpha = 5\%$ e um poder de teste de 80%, considerando-se como média do grupo controle 0,23 mmol/l, com um desvio padrão de 0,08 mmol/l, o n calculado foi de 20 RN em cada grupo.

As médias serão comparadas pelo teste t de Student ou Mann-Whitney. A comparação de proporções será realizada pelo Teste Exato de Fischer ou Teste de Qui-Quadrado.

Serão considerados estatisticamente significantes os valores de p menores do que 0,05. Os dados serão processados no software Sigma Stat e os gráficos elaborados no Sigma Plot.

Subprojeto 6

Níveis de Mg intracelular e iônico em recém-nascidos com crescimento intra-uterino restrito no primeiro mês de vida e relação com a ação da Insulina

Naila OE Barbosa, Thelma S. Okay, Cléa R. Leone

Estado da Arte

O Mg é o 2º íon intracelular mais comum no organismo e está envolvido em várias reações bioquímicas essenciais, incluindo todas as reações de transferência de ATP (Marcus et al, 1997). Como um íon essencial na transferência, estoque e utilização de energia, ativa ou catalisa mais de 300 enzimas envolvidas no metabolismo do fósforo, fosforilação oxidativa mitocondrial e síntese ou degradação de ácidos nucleicos, radicais livres e óxido nítrico (Sarici, 2004; Altura, 1994).

Possivelmente devido a esse importante papel para todas as quinases proteicas, o Mg parece mediar vários aspectos da utilização celular de glicose, inclusive o metabolismo hormonal. A deficiência de Mg que já foi demonstrada em vários estados de resistência á insulina como na hipertensão e diabetes do tipo II, poderia então contribuir para a supressão do metabolismo da glicose e ação da insulina (Barbagallo, 2001).

A baixa concentração de Mg pode, no entanto, ser uma causa ou conseqüência da resistência à insulina. Foi demonstrado que ratos alimentados com uma dieta deficiente de Mg por longos períodos apresentaram aumento da sensibilidade à insulina, acompanhada por uma redução de sua secreção, mas, o mecanismo molecular não foi estabelecido (Reis, 2000).

No período neonatal, vários estudos relataram uma associação entre a presença de CIUR na vida fetal e risco aumentado de resistência à insulina na vida adulta (Takaya et al, 2004). A presença de níveis séricos diminuídos de Mg intracelular em RN com CIUR poderia sinalizar os primeiros eventos fisiopatológicos que levariam à resistência a insulina na vida adulta.

Objetivos

Em recém-nascidos de termo com CIUR, analisar:

1. Níveis de MgT, Mgi e MgiC ao nascimento e com 1 mês de vida;
2. Os níveis de insulina, IGF-1 e leptina ao nascimento e com um mês de vida;
3. A influência da evolução nutricional sobre esses níveis;
4. Comparar os resultados obtidos com os de recém-nascidos sem CIUR.

Metodologia

Será realizado um estudo de coorte, no Berçário Anexo à Maternidade, da Divisão de Pediatria Clínica Intensiva e Neonatal do Instituto da Criança “Prof. Pedro de Alcântara”, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (BAM-HC-FMUSP) no período de 2005 a 2007.

Serão incluídos recém-nascido de termo (Idade gestacional entre 37 e 41 6/7 semanas) após obtenção de termo de Consentimento Livre e Esclarecido, assinado pelos pais ou responsáveis. Serão excluídos os RN com más-formações maiores, anomalias genéticas, infecções congênitas; gemelaridade; realização de exsanguineotransfusão na 1ª semana de vida; doença materna capaz de interferir no metabolismo do Mg, como o diabetes mellitus ou gestacional e hiperparatireoidismo; uso de medicações, durante a gestação ou parto, capazes de afetar o metabolismo do Mg, como o sulfato de Mg.

Os RN admitidos no estudo serão divididos em dois grupos de estudo:

1. **Grupo I:** Constituído por RNT sem CIUR;
2. **Grupo II:** Constituído por RNT com CIUR
 - a. **Ila :** CIUR leve e moderado – IK 0,75 - 0,85
 - b. **Ilb :** CIUR grave – IK <0,75

O diagnóstico de CIUR será baseado em um peso de nascimento situado abaixo do percentil 10 para a curva de referência e, além disso, numa relação entre o peso de nascimento e o peso estimado no percentil 50 para cada idade gestacional, inferior a 0,85 (Índice de Kramer, 1989). Os valores de referência para os percentis 10 e 50 foram obtidos a partir do estudo de Alexander (1996).

Serão realizadas determinações de Magnésio iônico (Mg_i), e Magnésio Total (Mg_T) materno, em sangue de cordão umbilical e no 1^o e mês de vida, no Laboratório do Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, FMUSP.

O volume total de sangue em cada coleta será de 3 ml, que será dividido em 3 alíquotas:

- 1 ml em seringa heparinizada (S-Monovette® para gasometria com 50UI de heparina de lítio/ml sangue, balanceada com Ca; SARSTEDT), para dosagem de Mg_i 1 ml em tubo seco com gel para dosagem de mgt, insulina, e igf-1. (insulin and igf-1)
- 1 ml em tubo heparinizado para dosagem de Mg_{ic}

Será realizada coleta de sangue materno e de cordão umbilical logo após o nascimento. A coleta sanguínea com 1 mês de vida será realizada pela própria autora, em consulta de rotina, em vaso sanguíneo superficial de fácil acesso, programando-se a sempre a coleta para o momento em que for necessária a realização de punção venosa para dosagens laboratoriais de rotina nesses RN.

A determinação de Mgi será realizada pela técnica do eletrodo íon-seletivo, através do equipamento NOVO Stat Profile M Analyzer - NOVA Biomedical Corporation, Waltham, Massachusetts (Nova Biomedical, Stat Profile M Reference Manual, 1998).

O Magnésio Total será determinado pelo Método Colorimétrico de ponto de viragem no equipamento Cobas Mira-Roche Diagnostic System, Inc.

O Mgi será determinado pela espectrofotometria de absorção atômica.

A insulina será determinada pelo método de radioimunoensaio.

Os níveis de igf-1 serão medidos pelo método de extração com ácido-etanol modificado.

Análise Estatística

O n foi calculado baseado na pressuposição de que os grupos a serem comparados teriam uma diferença na média das concentrações séricas de Mgi de aproximadamente 30%. Para um $\alpha = 5\%$ e um poder de teste de 80%, considerando-se como média do grupo controle 0,23 mmol/l, com um desvio padrão de 0,08 mmol/l, o n calculado foi de 20 RN em cada grupo.

As médias serão comparadas pelo teste t de Student ou Mann-Whitney. A comparação de proporções será realizada pelo Teste Exato de Fischer ou Teste de Qui-Quadrado.

Serão considerados estatisticamente significantes os valores de p menores do que 0,05.

Os dados serão processados no software Sigma Stat e os gráficos elaborados no Sigma Plot.

Subprojeto 7

Evolução da mineralização óssea em recém-nascidos de muito baixo peso com crescimento intra-uterino restrito no período pós-natal

Monique Catache, Cléa R. Leone
**Berçário Anexo à Maternidade do Hospital das Clínicas
Instituto da Criança - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**

Estado da Arte

Atualmente, considera-se que a doença metabólica óssea (DMO) atinge todos os recém-nascidos (RN) de risco na sua forma leve, que é a osteopenia, evoluindo para formas mais graves em torno de 30% desses RN (Luft FC, 1996; Greer FR, 1994; Koo et al, 1989). Alguns autores reconhecem uma incidência aproximada de 55% para os RN <1000g e de 23% para os menores de 1500g, com uma ocorrência de fraturas em 24% dos casos (Greer FR, 1994; Koo et al, 1989; Flynn A, 2003). A incidência de DMO, de acordo com a oferta nutricional, é de 40% no RNPT em

aleitamento materno, 20% para aqueles em aleitamento misto e 16% nos RNPT recebendo fórmulas especiais para prematuros.

A prevenção e o tratamento dessas alterações ósseas é um dos aspectos importantes no cuidado do RN-MBP.

A homeostase do metabolismo de cálcio (Ca) e fósforo (P) e o processo de mineralização óssea são processos complexos que dependem de uma oferta nutricional adequada, desenvolvimento da capacidade absorptiva intestinal e do metabolismo da vitamina D.

O osso é um tecido conectivo especializado que fornece suporte mecânico para o organismo, facilitando a ação muscular e a locomoção, age como proteção de órgãos vitais, como medula óssea, cérebro e medula espinal, e ainda exerce papel metabólico na manutenção dos níveis séricos de Ca (Lapillonne A,2002; Harada S et al,2003). É constituído por uma matriz orgânica de fibras colágenas, uma fase de cristais de hidroxiapatita e uma substância intersticial formada por glicoproteínas e proteoglicans.

A partir da segunda metade da gestação inicia-se o processo de ossificação e mineralização dos precursores ósseos. O crescimento ósseo está diretamente relacionado ao suprimento energético e protéico, responsável pela formação da matriz óssea, e à oferta de Ca e P, que influenciam diretamente o processo de mineralização da matriz previamente formada. Assim, uma adequada oferta nutricional, tanto de proteínas como de minerais, é fundamental para que o processo de crescimento ocorra de forma adequada.

O osso sofre um processo de remodelação constante, que resulta do equilíbrio entre a formação e a reabsorção óssea, sendo o principal determinante do acréscimo de massa óssea. Esse aumento de massa óssea ocorre durante a infância e adolescência, com maiores velocidades de incorporação durante o período de lactente e no estirão da puberdade.

Tem se buscado o desenvolvimento de métodos para avaliar os marcadores ósseos, que possam refletir as diferentes fases do processo de formação e remodelação óssea. Os marcadores de formação óssea são a osteocalcina, o nível sérico do protídeo de pró-colágeno tipo I e a fração óssea da fosfatase alcalina. A identificação de telopeptídeos de colágeno tipo I sanguíneos e urinários, que é um produto direto da proteólise osteoclástica tem sido usado como marcadores de reabsorção óssea, bem como a piridinolina e desoxipiridinolina urinárias, que são marcadores da quebra do colágeno (Lapillonne A et al,2002; Slemenda CW et al, 1997).

A dosagem dos marcadores bioquímicos é de difícil interpretação durante a fase de crescimento da infância, uma vez que os marcadores de formação podem refletir tanto o crescimento ósseo como o processo de neoformação óssea que ocorre durante a remodelação. Já o uso de marcadores de reabsorção, como os produtos de degradação do colágeno e fosfatase ácida, são evidências da reabsorção relacionando-se desta forma ao processo de remodelação óssea (Slemenda CW et al, 1997). Durante fases de crescimento rápido é esperado um aumento da reabsorção óssea uma vez que existe uma redistribuição óssea para melhor adequação e manutenção da integridade do osso em resposta à carga exercida sobre ele. A presença de baixos

níveis de marcadores de formação e reabsorção relaciona-se a uma maior massa óssea, uma vez que demonstra menor grau de mobilização.

O acréscimo mineral intra-uterino ocorre a partir de 24 semanas de idade gestacional, com pico máximo de incorporação entre a 34^a e 36^a semanas de gestação, observando-se, nessa fase, uma incorporação de Ca em torno de 100-120 mg/Kg/dia e de P de 60-75 mg/Kg/dia (Koo et al, 1989; Koo et al, 1993).

Assim, um dos fatores que, indiscutivelmente, contribuem para o desenvolvimento da DMO, é o fato de que o RNPT apresenta baixos estoques minerais ao nascimento, uma vez que 80% da incorporação óssea ocorre no terceiro trimestre da gestação (Greer 1994; Koo et al, 1987).

O RNPT, alimentado exclusivamente com leite materno, desenvolve uma síndrome de deficiência de fósforo. A diminuição da oferta desse mineral estimula o aumento da produção de 1,25(OH)₂D, com conseqüente aumento da absorção intestinal de Ca e P (Koo et al, 1987; Schanler et al, 1992; James et al, 1986).

Além disso, existe uma inibição da liberação de PTH, o que leva à diminuição das perdas renais de P, bem como a um aumento das perdas renais de Ca, levando a hipercalcúria. Nessa situação, apesar de coexistir uma deficiência de Ca pela baixa oferta nutricional, observa-se uma perda renal importante desse íon, pela ausência de deposição óssea, conseqüente a uma relação Ca:P inadequada (Pohlandt F, 1994; Mancini MC, 1999; Catache M, Leone CR, 2003; Catache M, Leone CR, 2001).

Outros estudos sugerem que a DMO é um estado de elevado “turn-over ósseo”. A presença de atividade de fosfatase alcalina elevada, demonstrando ativação osteoblástica, associado ao aumento da excreção urinária de hidroxiprolina, evidencia esse aspecto de elevado “turn-over” (Beyers N et al, 1994; Greer FR, McCormick A, 1985).

Já o estudo desenvolvido por Litmanovitz et al, em 2004, mostrou um aumento da fosfatase alcalina e uma diminuição de telopeptídeos de colágeno tipo I, sugerindo um aumento da formação óssea associada a uma diminuição da reabsorção favorecendo o crescimento pós-natal.

O diagnóstico da DMO baseia-se na presença de alterações de densitometria óssea ou através do Rx de ossos longos quando não se dispõe da densitometria. A densitometria de raios-X de dupla energia (DEXA), que se baseia na densitometria por fóton-absorção dupla associada ao Rx é utilizada para medida do conteúdo mineral ósseo (CMO) (Salle BL et al, 1993; Lapillone A et al, 2000). Estudos revelam que os RN suplementados com aditivos ou aqueles que receberam fórmulas especiais de prematuros apresentam CMO maior do que os alimentados com leite materno exclusivo, embora ainda permaneça menor do que o intra-uterino (Greer FR, McCormick A, 1988; Chan GM et al, 1988).

O estudo radiológico anormal é resultado de uma alteração no processo de remodelação óssea, conseqüente a uma oferta mineral inadequada, levando a uma deficiência de mineralização, na presença de um aumento na formação da matriz óssea (Broadus AE, Bishop N, 1989).

Alterações radiológicas foram demonstradas em 64% dos RN com peso de nascimento < 1000g. Essas modificações só se fazem presentes quando ocorre mobilização óssea importante, com redução de 30 a 40 % do conteúdo mineral ósseo (Greer FR, 1994; Greer FR, 1994; Koo et al, 1982). Geralmente, são detectadas a partir de seis semanas de vida e refletem um processo de remodelação anormal (Broadus AE, Bishop N, 1989).

Recentemente, a utilização da ultrassonografia para avaliar a velocidade do som (*speed of sound* – SOS) através de determinado segmento ósseo tem sido estudada para controle evolutivo da mineralização óssea (Litmanovitz I et al, 2004). O princípio da USG óssea baseia-se no fato da onda de ultra-som propagar-se mais rapidamente através do osso do que em tecidos moles. Em RN a medida é realizada no ponto médio entre o maléolo medial e a patela. Acredita-se que o SOS avaliaria com mais precisão as propriedades quantitativas do osso, como a mineralização, e as qualitativas como espessura cortical, elasticidade e micro-arquitetura dando uma representação mais completa da força óssea (Litmanovitz I et al, 2004; Nemet D et al, 2001; Rubinacci A et al, 2003).

O ganho de peso em RN-PT no período neonatal pode alcançar taxas semelhantes às intra-uterinas (16-22 g/kg/d), no entanto, esses RN quando alcançam o termo apresentam déficit de peso e estatura (Rigo J, 2000).

A oferta nutricional no período neonatal tem como objetivo principal alcançar a mesma velocidade de crescimento intra-uterino para a mesma idade gestacional pós-concepção, considerando-se o crescimento em peso, comprimento e os valores de retenção de nutrientes e minerais.

Com relação ao acréscimo mineral, vários estudos foram desenvolvidos analisando diferentes regimes nutricionais. O acréscimo mineral é menor nos RN recebendo leite materno quando comparado àqueles que receberam fórmulas para PT. Assim, o tipo de dieta utilizada desempenha papel importante como fator determinante do acréscimo de massa óssea (Specker B, 2004).

O estudo de Rigo et al, em 2000, determinando o ganho de peso e o acréscimo mineral quando atingida nutrição enteral plena e na alta, em RN-PT recebendo fórmula para PT ou leite materno aditivado, Os resultados mostraram um ganho de peso e área ósseas maior nos RN recebendo fórmula, no entanto, o acréscimo mineral foi semelhante naqueles recebendo fórmula ou leite com aditivos com maior conteúdo mineral. Especula-se que o crescimento ósseo e a deposição mineral são dois fenômenos distintos que contribuem para o aumento do conteúdo mineral: a maior oferta de nitrogênio e energia das fórmulas para PT quando comparada ao LM com aditivos favorece o desenvolvimento da matriz óssea, já a deposição mineral que é um dos principais determinantes do acréscimo mineral depende da oferta de Ca e P, sendo maior nos RN recebendo LM com aditivos de maior conteúdo mineral. Portanto, o crescimento ósseo é um processo dinâmico diretamente influenciado por dois componentes: o crescimento de matriz óssea e deposição mineral.

O pico de massa óssea alcançada na maturidade esquelética é o principal determinante do risco de desenvolvimento de osteoporose na idade adulta, portanto, qualquer fator que influencie essa aquisição potencialmente pode interferir com o risco de osteoporose. O desenvolvimento desta associa-se a um grande risco de fraturas, com grande morbidade, aumento da necessidade de internação e considerável mortalidade nos países desenvolvidos (Prentice Aet al, 2003; Cooke RJ et al, 1998).

O estudo de Rigo et al., em 2000, mostrou que os RN adequados para idade gestacional ao nascimento e no momento da alta mantêm uma velocidade de crescimento normal. No entanto, os RN com crescimento restrito ao nascimento e no período neonatal, que correspondem a 25% e 20% respectivamente, mantêm déficit de crescimento até os três anos de idade.

Estudos em longo prazo mostram que o déficit de mineralização persiste até a adolescência, mas que este desaparece quando corrigido para massa corpórea, uma vez que esses RN permanecem mais baixos e mais leves (Fewtrell MS et al 1999; Doyle LW et al 2004). No entanto, quando a densidade óssea é estimada, um quadro de significativa redução ainda persiste aos 8 anos de idade. Assim, existem evidências que sugerem que o RN-MBP alcança a adolescência com déficit de crescimento.

O processo de crescimento e mineralização óssea no período pós-natal ainda não estão totalmente esclarecidos. Elevadas taxas de remodelação óssea podem comprometer a velocidade de crescimento ósseo e desta forma expor o RN-MBP ao desenvolvimento de formas graves da DMO. O papel da oferta nutricional modificando essas taxas de mobilização, bem como a influência de crescimento intra-uterino restrito ainda são focos de interesse para se estabelecer as formas mais adequadas de prevenir a DMO nos RN de risco.

Objetivos

Em RN-MBP, com diagnóstico de CIUR, analisar o processo de mineralização óssea, durante o primeiro trimestre de vida pós-natal através de:

Determinação de atividade de marcadores de formação óssea: osteocalcina, pró-colágeno tipo I e fração óssea da fosfatase alcalina; e marcadores de reabsorção óssea: fração carboxi terminal do colágeno;

Relacionar a:

- Oferta calórico-proteica e de minerais;
- Evolução da USG óssea;
- Mineralização em RN-MBP adequados para idade gestacional.

Subprojeto 8

Crescimento pós-natal de crianças normais e com retardo de crescimento intra-uterino em relação à composição corporal materna

Francisco Eulógio Martinez, Geraldo Duarte, Júlio Sérgio Marchinni, José Simon Camelo Jr., Eduardo Ferriolli, Jacqueline Pontes Monteiro

Estado da Arte

A restrição de crescimento intra-uterino (CIUR), é a principal causa de baixo peso ao nascer (BP) em países em desenvolvimento. A incidência de CIUR nos países em desenvolvimento é cerca de 20%, indicando ser um problema de saúde pública (de Onis et al, 1998). No estado de São Paulo o número de recém-nascidos com menos de 2500g, em 1995, representou 9% do total de nascimentos (Maranhão et al.1999). No Hospital das Clínicas at Ribeirão Preto durante 2004, 19% dos recém-nascidos pesaram menos que 2500g, e eles foram responsáveis por mais de 75% mortalidade neonatal.

CIUR e BP são geralmente associados a aumento de morbidade, mortalidade e baixo desenvolvimento cognitivo em recém-nascidos e crianças. CIUR e BP levam a conseqüências fisiológicas em longo tempo. Existe um corpo crescente de evidências que nascer pequeno para a idade gestacional está associado ao aumento de risco de doenças cardiovasculares e diabetes na vida futura (Huxley et al, 2002).

Os maiores determinantes para o baixo peso ao nascer em países em desenvolvimento, são a baixa condição nutricional materna na concepção, baixo ganho ponderal durante a gestação devido ingestão inadequada e baixa estatura materna devido à desnutrição da mãe em sua infância (Ramachandran, 2002). Desde que a má nutrição maternal é um determinante primordial de CIUR e BP nos países em desenvolvimento, altos índices de BP devem ser interpretados como indicadores de má nutrição, risco de morbidade e mortalidade para os recém-nascidos, e também como uma urgência em saúde pública já que a gestante pode também estar em risco nutricional. Assim, é necessário que se avalie aspectos da saúde materna e infantil para entender as causas básicas do CIUR. (SCN, 2000).

Existem muitas evidências demonstrando que o estado nutricional materno influencia o peso de nascimento. Estudos observacionais assim como vários clinical trials documentaram a correlação direta entre ganho de peso materno e peso de nascimento. Além disso, existem evidências de clinical trial randomizados que suportam um elo prático entre energia da dieta, estoques maternos de energia, crescimento fetal e peso de nascimento. (Alam et al, 2003). No entanto, essa associação não é tão forte como se supunha ser. (Abrams and Selvin, 1995). A evidência advinda dos clinical trials randomizados parecem suportar um efeito significativo da

suplementação dietética balanceada de proteína e energia, reduzindo o risco de CIUR em 30%, mas, oferecendo-se somente suplementação protéica durante a gravidez causou um aumento em 30% do risco de CIUR (Kramer a & b). Assim, ainda se necessita de evidências para se entender a relação entre balanço energético materno e CIUR. A relação entre balanço energético materno e crescimento fetal é modulada por diversos fatores fisiológicos. Assim, melhorando a capacidade técnica em identificar populações de risco de deficiência energética durante a gestação, e ao se desenvolver marcadores adequados de risco de deficiência energética materna e fetal, se poderá, sem sombra de dúvidas, melhorar a capacidade da comunidade científica em tornar mais eficazes os processos de intervenção.

Outro aspecto que deve ser focado diz respeito ao crescimento dessas crianças com CIUR após o nascimento. Frequentemente se assume que o catch-up do crescimento é desejável para essas crianças, mas a literatura a esse respeito é limitada. O esforço em se promover o crescimento dessas crianças deve levar em conta as conseqüências a curto e longo prazo (Victoria et al, 2001; Brandt et al, 2003). O esforço para a recuperação do crescimento irá refletir nas necessidades de nutrientes durante esse período, e podem ter conseqüências importantes a longo termo (Farnum et al, 2003; Mataloun & Leone, 2000).

A caracterização da composição corporal por métodos convencionais, como as medidas antropométricas, não é suficiente para explorar as mudanças metabólicas e energéticas que ocorrem durante a gestação. Medidas da composição corporal são componentes importantes nessa avaliação. Com exceção de poucos estudos em alguns países específicos, é difícil de se obter quaisquer informações nessa área, no contexto dos países em desenvolvimento. (Abrams et al, 2000).

Objetivos

1. descrever a composição corporal materna e do recém-nascido e durante os 6 primeiros meses de crianças adequadas e com CIUR.
2. avaliar o crescimento pós-natal das crianças nascidas com CIUR.

Hipótese

- 1- Os depósitos maternos de gordura por ocasião do parto são determinantes importantes do crescimento intra-uterino e pós-natal de crianças nascidas com CIUR.
- 2- Secreção de cálcio no leite é um determinante importante da densidade óssea materna.

Desenho Do Estudo

Estudo coorte prospectivo

Metodologia

Serão incluídos 40 recém-nascidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, São Paulo, cujas mães consentiram em participar e sejam fetos únicos com CIUR e seus controles de peso de nascimento adequado.

Medidas maternas

Cada mãe selecionada vai ter seus dados de prontuário revisados para registro de informações obtidas durante a gestação como pressão arterial, doenças infecciosas e hábitos (fumo, drogas etc.).

Entre 5 a 7 dias, 3 e 6 meses pós-natal serão obtidas as medidas antropométricas, água total corporal por diluição de deutério e bio-impedância e conteúdo mineral ósseo por DEXA. Nos mesmos períodos serão também medidas a excreção de leite por diluição de deutério e concentração de cálcio do leite por absorção atômica.

A ingestão de leite será calculada baseada na concentração salivar de deutério na criança, medida do dia do aporte à mãe e diariamente pelos próximos 10 dias.

Medidas da criança

Ao nascimento, 3 e 6 meses as crianças serão submetidas a exame clínico, medidas antropométricas, água corporal total por diluição de deutério e bio-impedância, e conteúdo mineral ósseo por DEXA.

O peso será obtido em balança eletrônica com sensibilidade de 5g. O comprimento será obtido usando régua fixa milimetrada. As circunferências Occipito-frontal, torácica, abdominal e braquial media serão obtidas com fita inextensível. Pregas cutâneas tricipital e sub-escapular serão tomadas no lado esquerdo por meio de um Holtain Skinfold Caliper com 0.2mm de sensibilidade e $10\text{g}/\text{mm}^2$ de pressão aplicada durante 60 sec (Odley et al, 1977).

A coleta de saliva materna e da criança para a medida da composição corporal e produção de leite pelo método da diluição de deutério seguirá as recomendações Center for Human Nutrition da Johns Hopkins University.

Subprojeto 9

Efeito de três dietas sobre o crescimento, o metabolismo ósseo e a composição corporal de recém nascidos de muito baixo peso

Ana Beatriz Gonçalves, Arthur Lopes Gonçalves, José Simon Camelo Jr., Júlio Sérgio Marchini, Eduardo Ferrioli, Jacqueline Pontes Monteiro, Francisco Eulógio Martinez

Estado da Arte

Sabe-se que o último trimestre de gestação é caracterizado por grande desenvolvimento fetal, com rápida mineralização do feto às custas do transporte ativo, pela via placentária, de vários minerais, como o cálcio, fósforo e de magnésio. Os recém-nascidos pré-termo (RNPT) perdem este período de rápida mineralização óssea. (LAPILONNE, A.A et al. 1994) com o leite humano sendo insuficiente para cobrir suas necessidades (NICHOLL, R.M.; GAMSU, H.R. 1999). Com o uso de fórmulas especiais para prematuros (FEPT), com maior oferta de cálcio e fósforo, observou-se uma mineralização óssea muito próxima à observada em fetos de idade gestacional semelhante (SCHANLER, 2001). O leite de mães de prematuros tem maior concentração protéica e de minerais, em relação ao de mães de crianças a termo garantindo ganho de peso aceitável para prematuros de muito baixo peso, porém não promove adequada mineralização óssea dessas crianças (FAERK et al 2002), causando a osteopenia da prematuridade (DEMARINI, S.& TSANG,R.C. 1995). Assim, foram desenvolvidos “fortificadores” do leite humano para oferecer quantidades suplementares de proteína, energia e sais minerais e tornar o aporte diário destes nutrientes suficiente para o adequado crescimento e mineralização dessas crianças quando se dispuser de quantidades suficientes de leite humano para oferecer-lhes (CHAN, D.K. 2001). Na impossibilidade de se dispor dele, deve-se usar FEPT, cujas composições qualitativas e quantitativas visam suprir todas as necessidades desses pacientes. (CHAN, D.K. 2001). Como agravante, essas crianças passam períodos variáveis, por vezes longos, de nutrição parenteral ou mista, com aporte insuficiente de cálcio e fósforo, até atingir a dieta enteral exclusiva (Yu 1999), com elevado risco de mineralização óssea inadequada (Prestridge et al. 1993). Estudos recentes de nosso Serviço (Gonçalves, 2002) não conseguiram demonstrar diferenças radiológicas quanto à mineralização óssea dos 2 grupos, com radiografias simples dos ossos, principalmente de punho. Para superar esse óbice, foi desenvolvida a técnica da “densitometria óssea” de dupla energia de raios X (DEXA), que é considerada a técnica de referência para a medida da densidade mineral óssea, em função de sua sensibilidade, precisão e segurança (DMO) (Rigo et al 2000; FAERK, J. et al 2000). Contudo, esta tecnologia é relativamente nova, se baseia em comparação com padrões bem estabelecidos, que no caso de RNMBP não são disponíveis. Assim, é preciso estabelecer valores de referência próprios, utilizando crianças saudáveis e adequadamente nutridas, sendo possível, mesmo sem padrões de normalidade, comparar a mineralização óssea

de grupos de crianças recebendo dietas diferentes. Além da mineralização óssea é importante determinar a composição corporal desses RNMBP, para que se saiba se o ganho de peso está sendo às custas de massa magra ou gordura. Para essas avaliações atualmente utiliza-se o modelo 4C – 4 compartimentos - que envolve a medida da água corporal total por diluição isotópica, conteúdo mineral corporal por DEXA, além da bio-impedância elétrica cujos valores deverão ser validados pela diluição isotópica (padrão-ouro).

Objetivos:

Geral

Avaliar a eficácia de 3 diferentes tipos de dietas, sendo 2 a base de leite humano com complementos de proteína, minerais e calorias e outra de FEPT na nutrição de recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso, com ênfase no crescimento, metabolismo ósseo e composição corporal.

Específicos

1. Quantificar e comparar o crescimento somático de 3 grupos de RNMBP recebendo 3 tipos de dieta, através de medidas antropométricas: peso, comprimento, perímetro cefálico e prega cutânea.
2. Estudar as repercussões dos 3 tipos de dieta no metabolismo do cálcio e do fósforo, através de dosagens séricas e urinárias destes elementos e da Fosfatase Alcalina sérica.
3. Quantificar e comparar a mineralização óssea dos 3 grupos, através de técnica de “densitometria óssea” (DEXA) e compará-las com a de recém-nascidos a termo adequados para a idade gestacional.
4. Determinar a composição corporal desses RNMBP através da diluição isotópica (deutério) e da impedância bioelétrica.

Metodologia:

O presente estudo é prospectivo e utilizará o método longitudinal, onde as mesmas crianças serão avaliadas em diferentes idades. Para avaliação do crescimento, metabolismo ósseo e composição corporal serão constituídos 3 grupos (A, B, C) de RNMBP, além de um grupo de referência (D) de RN a termo, AIG, para comparação com os pré-termos. Deverão participar do estudo 45 RNMBP de ambos os sexos, com peso de nascimento até 1500g, admitidos nos berçários do HC FMRP-USP. A idade gestacional dos RNs será obtida através da data da última menstruação (DUM), confirmada por informações obstétricas confiáveis (US no primeiro trimestre de gestação) e/ou pela avaliação somato-neurológica proposta por Ballard et al. em 1979. A seleção das crianças para os 3 grupos será baseada nos seguintes critérios: Peso de nascimento até 1500g, situação clínica estável no 15º dia de vida e alimentação enteral exclusiva no 15º dia de vida. Não serão incluídos RNs portadores de malformações congênitas e/ou patologias que possam interferir no crescimento e desenvolvimento da criança. Serão excluídos os RNs que apresentarem

intercorrências graves e que interfiram no processo nutricional. Só serão incluídos os RNs de cujos pais, após terem sido informados sobre os objetivos e procedimentos da pesquisa, se obtiver o consentimento expresso, de acordo com as normas éticas vigentes para estudos em seres humanos e após aprovação do plano de pesquisa pela Comissão de Ética em Pesquisa do HCFMRP. Os RNMBP serão distribuídos em 3 grupos, a saber:

Grupo A → 15 RNs alimentados com leite humano enriquecido com o “fortificador” FM85®, na proporção de 5g para cada 100 ml de leite, no volume de 170ml/kg/dia, após o 15 dia de vida.

Grupo B → 15 RNs alimentados com leite humano adicionado, volume a volume, com fórmula especial para prematuros- FEPT- (PRÉ NAN®) na concentração de 19% (19g de pó q.s.p. 100ml), no volume total de 170ml/kg/dia, após o 15 dia de vida.

Grupo C → 15 RNs alimentados com FEPT PRENAN a 16,3%, no volume total de 170ml/kg/dia, após o 15 dia de vida.

Grupo D? 20 RNs a termo, com peso adequado para idade gestacional, fruto de gestação única.

A composição dos grupos A e B se fará ao acaso, conforme lista de casualização composta em computador, sem o conhecimento do pesquisador e neles se incluirão crianças cujas mães manifestem intenção de amamentar seus filhos após a alta e estiverem trazendo leite regularmente. Para o grupo C serão alocadas crianças cujas mães estiverem impossibilitadas de trazer leite ou que decidirem não amamentar seus filhos após a alta. Serão determinados, pela autora, ajudada por uma auxiliar de enfermagem devidamente treinada, as seguintes medidas antropométricas: Peso, Comprimento, Perímetro cefálico e Prega cutânea tricipital média esquerda. As coletas de sangue serão sempre realizadas pela autora, para as análises laboratoriais de Cálcio, Fósforo, Creatinina e Fosfatase Alcalina. Será coletada urina de 6 horas para as dosagens de: cálcio, fósforo e creatinina, para a determinação da reabsorção tubular de fósforo. O exame de densitometria óssea será realizado no final do tratamento, a fim de quantificar o conteúdo mineral ósseo das crianças dos 3 grupos e compará-los, entre si e com o grupo D. O aparelho onde serão realizados os exames é o Hologic 4500. O método é muito seguro, eficiente e expõe a criança à radiação de apenas 1 - 3 mrad/scan, taxa extremamente segura (Lukaski, 1993; Venkataraman & Ahluwalia, 1992), cerca de 20% da radiação necessária para realização de um raio-X simples de tórax, que é de 8 – 10 mrad/scan. A medida da água corporal total será realizada no início e no final do estudo, através de técnica de diluição da água deuterada (LaForgia & Winthers 2002), através de coleta de apenas 0,5ml de saliva antes e após a administração oral de 0,8 ml (80mg de deutério)/kg de água marcada com deutério, que é um isótopo estável, presente na natureza, não radioativo, portanto inócua à saúde da criança. Para facilitar a coleta de saliva, administram-se algumas gotas de suco concentrado de limão e aspira-se 0,5ml de saliva através de sonda maleável. As amostras coletadas serão armazenadas sob refrigeração no Laboratório de Espectrometria de Massa da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP até a realização da

leitura. A impedância bioelétrica é uma alternativa para estimativa de massa livre de gordura. Este método já foi validado por outros métodos muito precisos, como a espectrometria do 40K (potássio estável) (Schaeffer et al, 1994), para crianças maiores de 6 anos, mas necessita ter seus valores validados para o grupo de nossos pacientes, contra um padrão-ouro como a diluição de deutério. Aparelho utilizado impedanciômetro portátil de 4 frequências BODYSTAT® QUADSCAN 4000.

Subprojeto 10

Dosagem de Carnitina e Acil-Carnitinas em Recém-Nascidos a Termo e Pré-Termo em Condição Nutricional Estável

Ana Carolina Chaves Biava, José Simon Camelo Jr., Estela Iraci Rabito, Guilherme Vanucchi Portari, Julio Sérgio Marchini, Alceu Jordão Jr., Jacqueline Pontes Monteiro

Estado da Arte

Segundo Kliegman (1997), apnéia da prematuridade pode decorrer de uma redução do estímulo do SNC dos músculos respiratórios dependente da IG, caracterizada por ausência simultânea de fluxo de ar e de movimentos da parede torácica (apnéia central). As apnéias curtas costumam ser centrais, ao passo que as apnéias que duram 15 segundos ou mais frequentemente são mistas (com componente obstrutivo). Alguns estudos relatam a presença de apnéias em recém-nascidos pré-termo (RNPT) com deficiência de carnitina, além de hipotonia e baixo ganho de peso. Prematuros muitas vezes manifestam estes sintomas e o risco de desenvolver deficiência de carnitina devido a imaturidade do mecanismo de biossíntese, carência do transporte intraplacentário e deficiência de suplementação exógena. A carnitina é um amônio quaternário sintetizado do aminoácido lisina, é essencial na β -oxidação para o transporte de ácidos graxos de cadeia longa para dentro da membrana mitocondrial. Quando a carnitina se junta aos grupos acil durante esta β -oxidação formam-se as acil-carnitinas que são excretadas pelo rim. A concentração sanguínea é regulada principalmente pela reabsorção da mesma pelos rins, já que o túbulo proximal pode reabsorver cerca de 90% da carnitina filtrada em concentração fisiológica. (DeVivo et al, 1998). O feto obtém carnitina exógena através da via placentária. Grande parte da carnitina é armazenada nos tecidos fetais no final da gestação, por isso os estoques estão diretamente relacionados a idade gestacional. A síntese endógena de carnitina é limitada no neonato devido aos baixos níveis de α -butirotetrahidroilase e as enzimas que catalizam o passo final do mecanismo biossintético da carnitina. A ausência de suplementação exógena de carnitina em recém nascidos pré-termo dificulta a obtenção da homeostase e podem ser causa de apnéia, por

deficiência energética (falta de entrada de lipídeos nas mitocôndrias, pela ausência do carreador – carnitina, com conseqüente menor utilização dos lipídeos como fonte energética). Níveis persistentes muito baixos de carnitina e níveis elevados de diferentes acil-carnitinas nos RN podem ser indícios de erros inatos do metabolismo, ligados à deficiência primária da carnitina e defeitos de beta-oxidação de ácidos graxos, respectivamente.

Objetivos:

1. Determinar níveis normais de carnitina e acil-carnitinas em RN a termo saudáveis e amamentados ao seio materno exclusivo.
2. Determinar níveis normais de carnitina e acil-carnitinas em RN pré-termo estáveis clínica e nutricionalmente, alimentados com leite materno ordenhado e / ou fórmulas para pré-termo.
3. Estabelecer valores de referência para comparação com RN que apresentem apnéias da prematuridade e RN com potencial deficiência de carnitina e defeitos de beta-oxidação de ácidos graxos.

Metodologia:

Será obtido sangue para dosagem plasmática de carnitina e acil-carnitinas de RN divididos em 3 grupos, a saber:

1. Grupo TERMO: 40 RN a termo, saudáveis, amamentados exclusivamente ao seio materno, sem patologias identificáveis;
2. Grupo PRÉ-TERMO LNO: 20 RN PT, estáveis clínica e nutricionalmente, sem quadros agudos, recebendo alimentação oral integral na forma de LNO e/ ou amamentados ao seio materno;
3. Grupo PRÉ-TERMO FÓRMULA: 20 RN PT, estáveis clínica e nutricionalmente, sem quadros agudos, recebendo alimentação oral integral na forma de fórmulas para pré-termo.

A dosagem de carnitina será feita através de análise espectrofotométrica (REF).

A dosagem das acil-carnitinas será realizada por cromatografia gasosa, com sistema de detecção por espectrometria de massa (REF).

Será obtido Termo de Consentimento Livre e Esclarecido das mães ou responsáveis, devendo o projeto ser aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HC-FMRP-USP.

Subprojeto 11

Estudo multicêntrico de coortes de recém-nascidos de baixo peso em aleitamento materno exclusivo nos primeiros 6 meses de vida acompanhados durante os primeiros 5 anos

Edna Maria de Albuquerque Diniz, Flávio Adolfo Costa Vaz, Magda M. S. Carneiro Sampaio

Centros de neonatologia envolvidos:

S. Paulo-São Paulo:

Instituto da Criança-Hospital das Clínicas da FMUSP:

Edna Maria de Albuquerque Diniz; Vera Lúcia Jornada Krebs; Maria Esther J. R. Ceccon; Rubens Feferbaum; Jessie Medeiros de Navarro, Luis Carlos F. de Sá, Pilar Lecussan Gutierrez; Hugo Issler.

Hospital Universitário da Universidade de São Paulo-USP

Vírginia Spinola Quintal; Sílvia Maria Ibidi

Hospital Estadual de Sapopemba-HCFMUSP

Maria Esther J. Ceccon; Cláudia Giollo, Luciana Bedante

Hospital e Maternidade Leonor Mendes de Barros.

Maria José Guardia Mattar

Alagoas- Maceió:

Hospital Universitário Prof. Alberto Antunes da Universidade Federal de Alagoas

Délia Maria de Moura Herrmann

Recife-Pernambuco:

Instituto Materno Infantil de Pernambuco (IMIP)

Geisy Lima, Lisânia Lucena

Sobral-Ceará:

Berçário da Santa Casa de Sobral

Juliana Rodrigues Pinto; Renata Freitas

Salvador –Bahia:

Maternidade Climério de Oliveira da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia

Priscila Pinheiro Ribeiro Lyra, Lícia Maria de Oliveira Moreira

Belém- Pará

Hospital das Clínicas Gaspar Vianna- UEP

Márcia Anaisse

Joinville-Santa Catarina:

Maternidade Darcy Vargas da Secretaria Estadual de Saúde

Álvaro Koenig; Maria Beatriz do Nascimento; Carlos Augusto Cardin de Oliveira

Cuiabá-Mato Grosso:

Hospital Universitário da Universidade Federal de Mato Grosso

Roberto Diniz Vinagre

Estado da Arte

A importância do Leite Humano (LH) na alimentação do recém-nascido (RN) é fato inquestionável tendo em vista seus enormes benefícios principalmente relacionados a qualidade dos nutrientes de sua composição, defesas para o hospedeiro, digestão e absorção de nutrientes, enzimas e hormônios relacionados a função gastrointestinal e ao desenvolvimento neuropsicomotor (American Academy of Pediatrics (AAP), American College of Obstetricians and Gynecologists, 1997).

A composição nutricional do LH é própria para o ser humano, suas proteínas são fontes de peptídeos, aminoácidos e nitrogênio para o crescimento da criança. São ainda relacionadas a resposta imune (imunoglobulinas); síntese de lactose (α -Lactalbumina), ou nas defesas não imunológicas (Lactoferrina). Estudos em modelos animais têm demonstrado os efeitos antiinflamatórios das proteínas do leite. A Lactoferrina tem uma função potencial como fator de crescimento, agente bacteriostático e imunomodulador da resposta inflamatória. Outra glicoproteína importante é a IgA secretora a qual não ativa o complemento nem promove a fagocitose porém protege o hospedeiro da adesão de microorganismos a mucosa. RN alimentados com leite não humano podem apresentar desbalanço das concentrações plasmáticas dos aminoácidos fenilalanina, tirosina e metionina entre outros que os RN com LH cuja proteína predominante é a lactalbumina. Além disto o LH contém uma mistura complexa de oligossacarídeos. Pamblanco M. et al. (1986); Schanler RJ (2001); Suzuki S. et al. (1983); Velona T et al. (1999).

Por outro lado, a composição lipídica do LH é única para o ser humano particularmente no que se refere ao RNPTMBP. O sistema lipídico no LH é responsável por fornecer cerca de 50% das calorias do leite fundamentais para o desenvolvimento do Sistema Nervoso Central (SNC) do RN pré-termo e também do desenvolvimento visual (Heird 2001).

Embora o leite humano seja capaz de suprir a grande maioria das necessidades do ser humano, para o RN de baixo peso, particularmente o RN pré-termo de muito baixo peso (PTMBP) é importante um acompanhamento mais de perto do seu crescimento e desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) no sentido de se poder detectar eventuais déficits que possam ocorrer. Muitas mães têm dificuldade de prover suficiente volume de leite para alimentação dessas crianças necessitando da utilização de LH procedente de banco de leite. (Vinagre et al 2001).

A Polissonografia neonatal tornou-se um exame útil para a avaliação destes neonatos. É um dos poucos exames que permite uma avaliação funcional do sistema nervoso central. Este exame tem-se mostrado superior aos exames clínicos e outros testes na detecção precoce e no prognóstico de disfunções cerebrais freqüentemente revelando condições subclínicas ou pré-sintomáticas, alterações não suspeitas como crises sutis, e informações sobre a natureza transitória ou permanente das disfunções no SNC. Além disso, auxilia na investigação do desenvolvimento neurofisiológico normal do cérebro imaturo.

Vários estudos (Butte 2001, Lucas e Cole 1990, Mathur et al 1990, Montagne et al, 1999), têm demonstrado que o desenvolvimento de determinadas doenças de incidência elevada na idade adulta parece relacionada ao tipo de alimentação recebida durante a infância como, por exemplo, a Diabetes Mellitus Insulino Dependente (DMID) do Tipo I, a obesidade, a Hipercolesterolemia, as doenças cardiovasculares, a doença celíaca, a hipertensão arterial e o Diabetes Mellitus do Tipo II. Pesquisas incluindo meta-análises têm referido um risco maior das crianças desenvolverem DMID quando não receberam LH pelo menos nos primeiros três meses de vida. A doença celíaca também pode ser prevenida em crianças alimentadas com LH em comparação aquelas não amamentadas. Vários estudos têm evidenciado um efeito potencial protetor do LH em crianças amamentadas ao seio na prevenção destas doenças particularmente da obesidade, diminuindo deste modo a morbidade elevada observada em crianças com alimentação industrializada.

Um outro aspecto a salientar se refere aos problemas respiratórios que acometem os RN particularmente pré-termo.

Em 1959, Avery e Mead sugeriram que a deficiência de surfactante poderia causar a doença das membranas hialinas (DMH), atualmente chamada de Síndrome do Desconforto Respiratório (SDR) cuja incidência é inversamente proporcional a idade gestacional atingindo mais freqüentemente os RN de muito baixo peso. Evidências clínicas, epidemiológicas e bioquímicas sugerem que a etiologia da SDR é multifatorial com um componente genético significativo (Flores et al 1998, Haataja et al 2002). A interação de polimorfismos em genes dos componentes do surfactante, particularmente nos genes da SP-B e da SP-A, parece estar associada a fatores de risco e de proteção para SDR. Em RNPT negros, genótipo protetor da SP-A¹, 6A³ na presença do genótipo 1580 (T/T) da SP-B, mostrou um aumento da proteção para SDR, especialmente em indivíduos com idades gestacionais mais elevadas (Flores et al 2001).

Apesar de vários estudos recentes abordarem a complexa etiopatogenia da SDR do ponto de vista da biologia molecular, algumas questões permanecem ainda sem resposta como, por

exemplo, o fato de alguns RN prematuros apresentarem evoluções clínicas diferentes no que se refere ao desenvolvimento da SDR. Novas pesquisas são necessárias para um melhor entendimento dos mecanismos específicos e das conseqüências fenotípicas das variantes alélicas protetoras ou que predisõem às doenças respiratórias.

Tendo em vista estes aspectos decidimos realizar um estudo multicêntrico (vários Estados do Brasil) em recém-nascidos de baixo peso alimentados exclusivamente com Leite Humano pelo menos até o quarto mês de vida comparados com um grupo de recém-nascidos também de baixo peso em aleitamento misto e/ou fórmula que serão acompanhados durante os primeiros cinco anos de vida do ponto de vista de: crescimento físico, desenvolvimento neuropsicomotor, visual e auditivo, função pulmonar, perfil lipídico e glicemia. A determinação de polimorfismos também será de grande importância para a patogênese das doenças respiratórias nesses RNPT e de Baixo Peso relacionadas à disfunção das proteínas do surfactante e a possibilidade da realização da genotipagem em RNPT constituindo deste modo um novo campo de pesquisa.

É nosso objetivo que esta pesquisa auxilie sobretudo o fortalecimento do aleitamento materno exclusivo pelo menos nos primeiros meses de vida, o vínculo mãe e filho e possa contribuir para uma menor incidência de Doenças Crônicas como Obesidade e Hipertensão Arterial que afligem as crianças, adolescentes e adultos possibilitando o desenvolvimento de novas estratégias de estímulo e promoção do aleitamento materno nos diversos Centros do Brasil.

Objetivos:

Geral

1. Realizar estudo prospectivo do crescimento, desenvolvimento neuropsicomotor, do perfil lipídico, glicemia, e da Função Pulmonar de Recém-Nascidos de Baixo Peso em aleitamento materno exclusivo até 6 meses durante os cinco primeiros anos de vida.

Específicos

1. Analisar o crescimento pondero-estatural (peso, comprimento, perímetro cefálico, índice de massa corpórea, prega cutânea) nos Recém-Nascidos de Baixo Peso em aleitamento materno exclusivo até 6 meses durante os primeiros cinco anos de vida.

2. Analisar o desenvolvimento cognitivo e neuropsicomotor dos Recém-Nascidos de Baixo Peso em aleitamento materno exclusivo até 6 meses durante os primeiros cinco anos de vida.

3. Analisar o Perfil Lipídico (Colesterol total e frações (HDL e LDL), triglicérides) dos Recém-Nascidos de Baixo Peso em aleitamento materno exclusivo até 6 meses durante os primeiros cinco anos de vida.

4. Analisar a Glicemia dos Recém-Nascidos de Baixo Peso em aleitamento materno exclusivo até 6 meses durante os primeiros cinco anos de vida.

5. Analisar a Acuidade Visual (Testes de Função Visual e Fundo de olho) dos Recém-Nascidos de Baixo Peso em aleitamento materno exclusivo até 6 meses durante os primeiros cinco anos de vida.

6. Analisar o Desenvolvimento da Audição através do BERA dos Recém-Nascidos de Baixo Peso em aleitamento materno exclusivo até 6 meses durante os primeiros cinco anos de vida.

7. Analisar a prevalência de doenças respiratórias dos Recém-Nascidos de Baixo Peso em aleitamento materno exclusivo até 6 meses durante os primeiros cinco anos de vida.

8. Avaliação da evolução da função pulmonar (capacidade pulmonar total, fluxos pulmonares, resistência e complacência das vias aéreas) dos Recém-Nascidos de Baixo Peso em aleitamento materno exclusivo até 6 meses durante os primeiros cinco anos de vida.

9. Avaliar o tempo de oxigenoterapia e de ventilação mecânica em recém-nascidos que receberam leite materno exclusivo dos Recém-Nascidos de Baixo Peso em aleitamento materno exclusivo até 6 meses durante os primeiros cinco anos de vida.

10. Determinar a frequência dos genótipos T/T 1580 do gene da SP-B e 6A3 do gene da SP-A em recém nascidos de baixo peso portadores ou não de SDR.

11. Analisar se a interação entre os genótipos T/T 1580 e 6A3 promove proteção para RN de baixo peso com SDR.

Casuística:

Serão acompanhados 660 Recém-Nascidos de Baixo Peso prospectivamente classificados em dois grupos: alimentados com Leite Humano exclusivo até no mínimo 4 meses de idade e com aleitamento misto e/ou fórmula antes de 6 meses de idade, durante os primeiros cinco anos de vida, procedentes dos Ambulatórios de Recém-Nascidos de Baixo Peso dos seguintes locais:

São Paulo-SP

1. Unidade de Cuidados Intensivos Neonatal (UCINE) do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da FMUSP.

2. Hospital Universitário da Universidade de São Paulo-USP

3. Berçário Anexo a Maternidade do Hospital Estadual de Sapopemba do Hospital das Clínicas FMUSP.

São Paulo-SP

1. Hospital e Maternidade Leonor Mendes de Barros.

Macéio-Alagoas

2. Hospital Universitário Professor Alberto Antunes da Universidade Federal de Alagoas

Sobral-Ceará

3. Berçário da Santa Casa de Sobral

Recife-Pernambuco

4. Instituto Materno Infantil de Pernambuco (IMIP)

Salvador-Bahia

5. Maternidade Climério de Oliveira da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia

Belém- Pará

6. Hospital das Clínicas Gaspar Vianna- UEP

Joinville-Santa Catarina: Hospital e Maternidade Darcy Vargas

Cuiabá-Mato Grosso: Hospital Universitário da Universidade Federal de Mato Grosso

Durante o estudo de acompanhamento dos Recém-Nascidos de Baixo Peso serão comparados com aqueles em aleitamento misto nas mesmas condições de acompanhamento.

Critérios de Inclusão:

- Recém-Nascidos de Baixo Peso (<2500 gramas) alimentados com leite humano exclusivo durante os primeiros 6 meses de vida.
- Recém-Nascidos de Baixo Peso (<2500 gramas) com aleitamento misto antes de 6 meses de idade.

Critérios de Exclusão:

1. Serão excluídos os recém-nascidos portadores de malformações graves, com patologias neurológicas, cardiovasculares e renais e infecções congênicas.

Tipo de estudo:

2. Observacional Coorte Prospectiva

Metodologia:

Serão acompanhados os lactentes procedentes dos diversos Centros de Estudo durante o período de cinco anos, seguindo o seguinte protocolo:

- Primeiro Ano de Vida:

Durante internação, 2, 4, 6, 9, 12 meses

- Segundo Ano de Vida:
Aos 15, 18, 21, 24 meses
- Terceiro ao Quinto Anos de Vida:
De 4 em 4 meses (três vezes ao ano)
Durante as idades dos períodos de acompanhamento serão realizadas:

Medidas:

Peso, Estatura, Perímetro cefálico e Índice de Massa Corpórea, Prega cutânea

Avaliação do DNPM:

Teste de Gesell;

Wechsler Intelligence Scale for Children Revised (WISC-R) ,

Entrevista Mãe-Bebê

Avaliação Laboratorial:

Perfil Lipídico:

Concentrações séricas:

Colesterol Total e Frações (HDL, LDL).

Triglicérides

Glicemia

Avaliação Oftalmológica

Potencial Evocado Visual

Fundo de olho

Avaliação Auditiva

Emissões Otoacústicas, BERA e Audiometria Comportamental

Avaliação da Deglutição

Polissonografia

Genotipagem: Análise dos polimorfismos C/T no nucleotídeo 1580 da SP-B e o polimorfismo 6A3 da SP-^a A determinação dos polimorfismos será realizada através da amplificação dos segmentos de DNA genômico por reação em cadeia da polimerase e posterior genotipagem. A definição dos genótipos em questão será feita através da análise dos produtos obtidos a partir de reações com enzimas de restrição [*PCR-based converted restriction fragment length polymorphism* (cRFLP)].

Análise Estatística:

Serão estudadas 660 crianças cujo tamanho do N é suficiente para conferir uma precisão adequada para permitir a comparação das variáveis do estudo (Peso, Estatura, Perímetro Cefálico, QD, acuidade visual, acuidade auditiva, e teste de função pulmonar, etc.). As variáveis quantitativas serão descritas em função de suas médias, medianas e DP e comparadas através do teste t de Student para amostras não emparelhadas. As variáveis qualitativas (Ordinais) serão comparadas através de Métodos não paramétricos.

1. Para todos os Recém-Nascidos será preenchido um Protocolo e criado um Banco de Dados de acompanhamento.
2. Será solicitado para todas as crianças o Consentimento Livre e Esclarecido aos Pais e/ou responsáveis.

Subprojeto 12

Prevalência do aleitamento materno em recém-nascidos de baixo peso ao nascer em um hospital universitário com o incentivo do banco de leite

Virgínia Spinola Quintal; Ana Cláudia C. Soares; Karen Koga; Gabriel Ventura;
Vera Lúcia Jornada Krebs; Flávio Adolfo Costa Vaz

Estado da Arte

A monitorização do crescimento em pediatria tem sido reconhecida e valorizada particularmente nos recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer (MBP), pois estes apresentam alta morbimortalidade. A nutrição do recém-nascido de MBP ainda constitui uma grande problema nos dias atuais. Não temos ainda um padrão de crescimento semelhante ao intra-uterino, objetivo a ser alcançado, pois são inúmeros os fatores que interferem no seu crescimento, tais como ocorrência de doenças como enterocolite necrosante, infecção e doença pulmonar crônica que dificultam uma adequada nutrição, além da imaturidade e do estado nutricional ao nascimento e evolução clínica pós natal destes recém-nascidos (Premer & Georgieff, 1999). A avaliação do crescimento através de curvas de crescimento é prática rotineira nas unidades neonatais, considerando que o déficit de crescimento pós-natal permanece como um grande problema. Em estudo longitudinal para avaliação do estado nutricional de recém-nascidos MBP mostrou que nas unidades hospitalares onde a prática nutricional prioriza o uso precoce de nutrição parenteral total e leite humano da própria mãe o índice de desnutrição, quando chegam ao termo, é menor do que quando estas práticas não são incentivadas (Anchieta 2004). Além disso, esta avaliação seria

desejável e necessária para uma adequada monitorização dessas crianças no ambulatório de seguimento.

Recém-nascidos prematuros e/ou doentes, além do tratamento e cuidados especiais, demandam também especial atenção no sentido de incentivar e apoiar a prática do aleitamento materno, a fim de lhes assegurar uma melhor qualidade de assistência e de vida a partir do nascimento visto serem inúmeras as vantagens da amamentação especialmente nestes recém-nascidos de alto risco.

A estratégia nutricional tem sido apontada como fator determinante de “boa prática” neonatal, proporcionando melhor ganho ponderal, melhor controle das infecções hospitalares e ênfase nas estratégias de melhoria da assistência perinatal (Kuzma-O'Reilly et al 2003).

Considerando que estas crianças são separadas de suas mães para receber a assistência necessária e portanto a prática da amamentação sofre uma interrupção temporária, a Organização Mundial de Saúde (OMS) e o Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) afirmam o dever de se mostrar à mãe como iniciar ou manter a lactação no caso de ela ser separada de seu filho (OMS 1989). O Banco de Leite Humano trabalha como um serviço que objetiva este incentivo e no nosso meio trabalha como um centro especializado para dar assistência particularmente aos recém nascidos prematuros e/ou de baixo peso que estão impossibilitados de mamar diretamente ao seio materno (Ministério da Saúde 1999).

Os resultados de um estudo sobre o padrão de aleitamento numa população pobre no sul do Brasil indicaram que o baixo peso foi um dos principais fatores de risco para desmame nos primeiros 30 dias de vida (Giugliani et al 1996). Porém a amamentação também é possível para esses bebês de baixo peso ou doentes e, também é de maior importância para a saúde desses. Neste sentido a Iniciativa Hospital Amigo da Criança, devido às mudanças nas práticas de assistência, visa incentivar as instituições e os profissionais de saúde a promover e apoiar o aleitamento materno como o melhor método para, uma adequada nutrição infantil (Bicalho-Mancini 2004).

Objetivos:

Geral:

Avaliar a prevalência do aleitamento materno em recém-nascidos de baixo peso com e sem crescimento intra-uterino restrito em um hospital universitário com o incentivo do banco de leite.

Específicos:

a) Avaliar a prevalência e o padrão de aleitamento materno em um grupo de recém-nascidos com peso inferior a 1500g, com e sem crescimento intra-uterino restrito, internados na Unidade Neonatal do Hospital Universitário da USP, no momento da alta e durante o primeiro ano de vida.

b) Analisar os fatores potenciais que interferem na prática do aleitamento materno exclusivo.

c) Examinar o crescimento somático de RN com peso inferior a 1500g com e sem crescimento intra-uterino restrito através de acompanhamento longitudinal e prospectivo do nascimento até o primeiro ano de vida, no Hospital Universitário da USP.

Metodologia:

População alvo: RN internados no berçário do HU-USP cujo peso de nascimento foi inferior a 1500g classificados com RN de MBP adequados ou pequenos para a idade gestacional

No momento da alta hospitalar:

Registro do tipo de dieta no momento da alta, sendo possível os seguintes tipos:

1. Aleitamento materno exclusivo
2. Aleitamento misto
3. Fórmula Láctea para lactente

Diets padronizadas: Leite materno cru ou pasteurizado (LM)

Leite humano pasteurizado de banco de leite de doadora (LH)

Fórmula para RN termo e pré-termo

Outras variáveis a serem estudadas:

Idade da mãe

Número de partos anteriores

Número de consultas no pré-natal

Sexo RN

Idade gestacional (calculada pela informação materna e confirmada pelo ultra-som e pelo método de Ballard)

Peso de nascimento

Avaliação da adequação do crescimento intrauterino sendo os RN entre os percentis 10 e 90 considerados adequados para a idade gestacional, e aqueles abaixo do percentil 10 como pequenos para a idade gestacional.

Índice de Apgar

Diagnóstico à internação

Outros diagnósticos

Tempo de internação (dias)

Uso de dieta por sonda orogástrica (tempo)

Idade de início do uso de copo

Idade de início da sucção ao seio materno

Uso de nutrição parenteral total (tempo)

Tempo necessário para atingir a nutrição enteral plena

Uso de leite do banco de leite

Critérios de exclusão:

Infecções congênitas

Malformações congênitas graves

Afecções neurológicas graves

Óbito durante o período do estudo

Seguimento ambulatorial:

Medidas a serem avaliadas: peso, comprimento e perímetro cefálico. Periodicidade: a cada 15 dias nas primeiras 12 semanas de seguimento, a seguir a cada 30 dias até 1 ano de idade. Em todos os atendimentos serão enfatizadas as vantagens da amamentação, orientações sobre a técnica correta de amamentar e esclarecidas as dúvidas sobre amamentação.

Análise estatística:

As variáveis serão analisadas através do teste exato de Fisher.

Termo de Consentimento:

Será obtido o termo de consentimento livre e esclarecido junto aos pais ou responsáveis.

Subprojeto 13

Crescimento de recém-nascidos de muito baixo peso alimentados com leite de banco de leite humano selecionado segundo o valor calórico protéico

Marisa da Matta Aprile, Cláudio Leone , Rubens Feferbaum

Objetivos:

Geral:

Analisar o crescimento de recém- nascidos de muito baixo peso alimentados com leite de banco de leite humano previamente selecionado quanto a síntese e ao teor protéico – energético.

Específicos:

Comparar o crescimento de recém-nascidos de muito baixo peso alimentados com leite de banco de leite humano, previamente selecionado, com os alimentados com leite da própria mãe.

Analisar a evolução clínica com ênfase na incidência de doença metabólica óssea nos recém-nascidos de muito baixo peso incluídos no estudo.

Metodologia:

Trata se de estudo prospectivo, com delineamento tipo Coorte, no qual serão incluídos recém-nascidos de muito baixo peso (peso de nascimento < 1500 g), nascidos no Hospital Municipal Universitário de São Bernardo do Campo, no período de 31 de março de 2003 a 01 de abril de 2004. O referido hospital tem uma média de 3000 partos anuais com incidência de 2,0 % de recém nascidos de muito baixo peso. Espera-se a entrada anual de 60 casos no estudo.

Critérios de inclusão:

Apresentarem peso de nascimento menor que 1500 gramas, tanto adequados como pequenos para a idade gestacional.

Critérios de exclusão:

RN que façam uso de medicação que possa alterar o metabolismo protéico;

Uso de corticosteróides e/ ou diuréticos por mais de duas semanas ;

Impossibilidade de receber dieta enteral por mais de uma semana;

Portadores de malformações major;

Disfunções múltiplas de órgãos e sistemas.

Consentimento livre e informado:

A pesquisa somente será iniciada após o consentimento dos pais ou responsáveis. A presente pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Pesquisa e Ética do Hospital Municipal de São Bernardo do Campo.

Os RN serão analisados em dois grupos de estudo:

Grupo I: RN abaixo de 1500g que estejam recebendo apenas o leite de sua própria mãe, ordenhado cru ou pasteurizado.

Grupo II: RN abaixo de 1500g que estejam recebendo ou não leite materno cru ou pasteurizado e leite humano de banco previamente classificado quanto ao teor protéico e energético.

Ambos grupos serão acompanhados até atingirem 2kg de peso.

Programa de Alimentação:

Os RNMBP incluídos no estudo deverão ser alimentados via sonda oro ou nasogástrica de silicone ou poliuretano. A ponta da sonda deverá localizar-se no estômago ou na primeira porção do duodeno. O modo de administração deverá ser de preferência por gavagem intermitente através de seringa para evitar a aderência de gordura no frasco. A administração contínua somente será utilizada em casos especiais nos RN de muito baixo peso em ventilação mecânica, quando não houver sucesso com a alimentação intermitente. O uso de nutrição parenteral será utilizado pelo menos até o momento que o RN receba 50% de suas necessidades calóricas por via enteral.

O volume inicial será de 1 a 2 ml, a cada duas horas, e após a fase de transição–estabilização (2^o-3^o dia de vida) será aumentado para 10 à 20 ml/kg/dia, segundo a tolerância da criança, objetivando-se atingir ~140 Kcal/Kg/dia ou ganho ponderal diário em torno de 15 g/dia. (Berseth 1995)

Os RNMBP após 34 semanas de idade gestacional corrigida, e com avaliação da sucção-deglutição que estejam recebendo leite materno serão colocados para mamar no seio materno. O uso de aditivos do leite humano (FM 85 - Nestlé® à 5%) será introduzido para as crianças do Grupo I somente após a 2^a semana de vida, com aceitação superior à 100 ml/Kg/dia e no caso de doença metabólica óssea segundo indicação laboratorial e/ou baixo ganho ponderal (Schanler, 2000).

A aditivação do leite humano de banco previamente selecionado ofertado para os RN do grupo II será efetuada nas mesmas condições referidas acima, caso o RN apresente adequado ganho ponderal mas, com alterações laboratoriais compatíveis com doença metabólica óssea a suplementação será somente com fórmula de cálcio e fósforo (Gluconato de Calcio 10% e Fosfato de Sódio 10%); no caso de baixo ganho ponderal, será utilizado o aditivo FM 85 - Nestlé® à 5%.

Classificação do Leite Humano:

O leite utilizado na pesquisa será o leite materno da própria mãe cru e ordenhado e o leite ordenhado do banco de leite humano segundo a legislação brasileira, portaria nº 322/88, que regulamenta a implantação e funcionamento dos Bancos de Leite Humano.

Os frascos de leite de banco de leite humano serão provenientes de doadora única e serão classificados quanto à síntese e ao conteúdo calórico e protéico.

Classificação do leite quanto a síntese:

A classificação do leite quanto a síntese baseia-se na data de nascimento do filho da doadora

Colostro - até o 7º dia

Leite de Transição entre o 7º e 15º dia

Leite maduro após o 15º

Classificação do leite quanto ao valor calórico:

O valor calórico do leite de banco de leite humano será determinado através da técnica do crematócrito.

As amostras para o crematócrito serão determinadas no momento em que a gordura está uniformemente distribuída, antes da pasteurização, com o leite à 40^o Celsius. Serão colhidas 3 amostras de cada frasco em capilar e submetidas à 15 minutos de centrifugação. O teor de creme é medido com régua milimetrada e o resultado final será a média entre as três amostras determinadas pela fórmula do crematócrito, a seguir demonstradas:

Fórmula do Crematócrito

$$\% \text{ Creme} = \text{Creme (mm)} \times 100 / \text{Total (mm)}$$

$$\% \text{ Gordura} = (\% \text{ Creme} - 0,59) / 1,46$$

$$\text{Kcal/litro} = (\% \text{ Creme} \times 66,8) + 290$$

Os valores calóricos do leite humano variam de 464 kcal/ litro a 1079 kcal/ litro dependendo se a doadora colheu mais a fração anterior (Solução) ou a fração posterior (Emulsão); da mesma forma, o teor de gordura poderá variar de 1,4g % a 4g% no leite anterior, e 4,3 g% a 8,7g% no leite posterior (Almeida, 1999).

Classificação do leite quanto ao valor protéico:

A determinação da fração protéica da amostra da fração solução será realizada através de reativo de Biureto (Cannon et al 1974). Será retirado de cada amostra de leite 50 μ l, que será misturada a 2,5ml de reativo de biureto. Após homogeneização e incubação por quinze minutos à temperatura ambiente será realizada a leitura da densidade óptica (DO) em espectrofotômetro, no comprimento de onda de 555nm. O zero do aparelho deve ser calibrado com o biureto (“branco”) e o padrão utilizado uma solução protéica de 8g/dl (volume 50 μ l).

O cálculo da concentração protéica será determinado da seguinte forma:

D.O amostra

----- X concentração padrão

D.O padrão

O resultado será expresso em gramas por litro.

Avaliação do crescimento do Recém-Nascido: Antropometria:

Os recém-nascidos serão avaliados pela idade gestacional segundo a informação materna de acordo com a data da última menstruação, confirmada pela ultra - sonografia fetal realizada até a vigésima semana de idade gestacional, desde que não existam diferenças superiores a duas semanas. Na ausência da ultra-sonografia fetal, a informação materna será indicativa da idade gestacional definitiva se não houver discordância superior a duas semanas com o método de New Ballard (Ballard, 1991). Serão classificados segundo a curva de crescimento de Lubchenco(1967). O crescimento dos recém-nascidos será acompanhado segundo a curva de crescimento de Babson (1976).

Serão aferidas as seguintes variáveis antropométricas:

Peso diário em balança eletrônica de precisão de 5 gramas;

Comprimento (em centímetros) semanalmente, com régua antropométrica, posicionando-se o RN em decúbito dorsal, com a cabeça centralizada, joelhos estendidos, do vértex ao calcâneo.

Perímetro cefálico (em centímetros semanalmente, com fita métrica inelástica, passando pela região dos sulcos supra-orbitários e pela região mais saliente do osso occipital).

Estes dados serão expressos pela idade gestacional corrigida em tabelas e gráficos.

O peso médio semanal será obtido pela soma dos pesos diários divididos pelo número de dias do referido intervalo

Avaliação clínica:

Serão analisados os seguintes parâmetros clínicos:

Tempo de internação de ambos grupos

Frequência de enterocolite necrosante segundo critérios de Bell et al. (1988)

Episódios de sepse

Mortalidade

Avaliação laboratorial:

Os exames laboratoriais necessários à pesquisa constam da rotina de atendimento do Berçário do Hospital Municipal de São Bernardo do Campo e serão realizados pelo Laboratório Pasteur Ltda

Serão realizadas determinações de cálcio, fósforo e creatinina sérica e urinárias entre a terceira e quarta semanas de vida dos RN incluídos no estudo. O cálcio e fósforo urinários serão determinados entre a 3^a e 4^a semana de vida através da determinação fotométrica no aparelho Quick Lab com Kit Wiener Lab. A dosagem de cálcio sérico por eletrodo seletivo no aparelho Omni, o fosforo e creatinina serão dosados através de método colorimétrico no aparelho Express 550. A fosfatase alcalina será determinada por processo enzimático no aparelho Express.

Ca urinário (mg/dia) = vol. de urina de 6 horas x 4x Ca urinário dosado mg/l: 1000 x p

P urinário (mg/dia) = Vol. de urina de 6 horas x 4x p urinário dosado (g/l) : 1000 x p

Será considerado o diagnóstico de Doença Metabólica Óssea quando o Ca ur > 4 mg/Kg/dia e

P ur < 1 mg/Kg/dia e a relação Ca/Cr > 0,6 (Catache; Leone, 1999).

O Hemograma e Uréia serão colhidos sempre que houver indicação e no mínimo uma vez por semana, através de micrométodo aparelho Omni.

Análise estatística:

Os resultados serão tabulados em banco de dados e expressos através de tabelas de frequência simples, média, mediana e desvio padrão referentes às variáveis antropométricas. Ambos grupos serão comparados através de testes paramétricos e não paramétricos

Subprojeto 14

Crescimento intra-uterino restrito e morbidade tardia em recém-nascidos de muito baixo peso

Vera Lúcia Jornada Krebs; Maria Esther J. R. Ceccon; Edna Maria de Albuquerque Diniz; Alexander Roberto Precioso; Ana Maria Melo; Michele Jordan; José Lauro de Araujo Ramos; Flávio Adolfo Costa Vaz

Estado da Arte

O CIUR refere-se às causas de diminuição do padrão esperado de crescimento fetal, resultando na redução do potencial de crescimento intra-uterino. É a velocidade de crescimento

fetal abaixo do valor normal para a população e para o potencial de crescimento específico de um recém-nascido. O recém-nascido com CIUR é aquele cujo peso de nascimento situa-se abaixo de dois desvios-padrão da curva de peso em relação à idade gestacional (curva de crescimento intra-uterino). O prejuízo no crescimento fetal poderá ocorrer de forma simétrica, manifestando-se com limitação do crescimento cerebral e corpóreo (determinado por fatores intrínsecos), ou assimétrica, quando determinado por fatores extrínsecos, com limitação maior do crescimento corpóreo. O CIUR simétrico geralmente ocorre no início da gestação, com diminuição proporcionada do peso, estatura e perímetro cefálico. No CIUR assimétrico, o peso e a estatura estão diminuídos, porém o perímetro cefálico é adequado para a idade gestacional.

A mortalidade neonatal aumenta 10 a 20 vezes nos RN com CIUR, em relação aos recém-nascidos adequados para a idade gestacional, devido principalmente à asfíxia perinatal e malformações congênitas. Outras complicações durante a internação na UTI neonatal incluem infecção, policitemia, hiperbilirrubinemia e hipoglicemia (Krebs et al 2001). No acompanhamento do desenvolvimento neuropsicomotor, o recém-nascido de termo pequeno para a idade gestacional apresenta risco 5 a 10 vezes maior de desenvolver problemas neurológicos do que o recém-nascido de termo adequado para a idade gestacional. Evidências indicam que os efeitos da diminuição de crescimento fetal estendem-se para a vida adulta e provavelmente para as gerações futuras, com acometimento dos descendentes do RN com CIUR (Das Utpala e Sysun 2004). Desde o final da década de 1980 surgiram estudos, confirmados por pesquisas epidemiológicas, que indicaram ser a restrição do crescimento intra-uterino um fator de risco importante para o aparecimento de doenças na idade adulta: patologias cardíco-vasculares, hipertensão, dislipidemia, aumento dos níveis de insulina (Barker, 1986, Lithel et al, 1996, Lucas 1999).

Os recém-nascidos de muito baixo peso que permanecem em UTI neonatal apresentam risco elevado de distúrbios do crescimento e outras seqüelas a longo prazo (Chen et al 2002, Kim et al 1999). Embora as conseqüências a curto prazo sejam familiares para a maioria dos pediatras, as seqüelas tardias ainda não são bem conhecidas (Nasir et al 2004, Kilbride et al 2004).

Objetivo

Analisar a morbidade de recém-nascidos de muito baixo peso, com e sem crescimento intra-uterino restrito até a idade de dois anos.

Metodologia

Serão incluídos todos os recém nascidos com peso de nascimento <1500g, admitidos na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatal do Instituto da Criança Do HCFMUSP e no berçário do Hospital Universitário da USP a acompanhados após a alta durante os primeiros dois anos de vida. Serão excluídos os neonatos que não comparecerem a mais de duas consultas de seguimento.

O crescimento físico e a morbidade dos recém-nascidos serão analisados considerando-se a classificação gestacional (adequados para a idade gestacional e pequenos para a idade gestacional). As variáveis analisadas serão:

1. Neonatais: idade gestacional, tipo de parto, peso de nascimento, comprimento, perímetro cefálico, classificação gestacional, Apgar, patologias neonatais.

2. Maternas: idade materna, nível de escolaridade, número de gestações, número de filhos vivos, tabagismo, alcoolismo, uso de drogas ilícitas, doenças maternas.

As consultas após a alta hospitalar serão realizadas a cada 15 dias, até o paciente atingir o peso corpóreo de 2500g. A seguir as consultas de retorno ambulatorial serão realizadas nas idades de 1 mês, 3, 6, 12, 18 e 24 meses. Na consulta será preenchido um protocolo contendo dados de anamnese, medidas antropométricas, sinais vitais, pressão arterial, exame físico, diagnósticos e eventos mórbidos ocorridos no período inter-consultas. Serão realizados os seguintes exames nas idades de 3, 12 e 24 meses: glicemia, colesterol e triglicérides plasmáticos. Quando houver indicação médica, serão solicitados outros exames complementares. As variáveis estudadas serão: crescimento físico, desenvolvimento neuropsicomotor, eventos mórbidos e mortalidade.

Análise estatística:

Para analisar a possível associação entre o crescimento intra-uterino restrito e morbidade será utilizado o teste exato de Fisher, considerando-se estatisticamente significantes os valores de P inferiores a 0,05.

Consentimento livre e esclarecido:

Será obtido o termo de consentimento livre e esclarecido dos pais ou responsáveis pelos pacientes para a participação dos mesmos na pesquisa.

Subprojeto 15

Avaliação prospectiva da morbidade no primeiro ano de vida em recém-nascidos de alto risco biológico e social

Vera Lúcia Jornada Krebs, Sandra Josefina E. Grisi, Cida Aranha, Michele Jordan, Flávio Adolfo Costa Vaz

Estado da Arte

A compreensão do papel dos fatores de risco biológicos e sociais na morbidade durante o primeiro ano de vida é de grande importância na atenção integral à saúde da criança. Com os avanços atuais, desenvolvidos na assistência perinatal, observa-se um aumento expressivo da sobrevivência de neonatos portadores de fatores de risco biológicos, isto é, aqueles inerentes à estrutura do indivíduo desde o nascimento (Lester & Miller-Loncar 2000, Krebs & Tariccol 2004). Apesar da sobrevivência no período neonatal, o agravo instalado precocemente poderá apresentar repercussões ao longo da vida. Entre os fatores de risco biológico mais importantes, destaca-se o crescimento intra-uterino restrito, ou seja, a velocidade de crescimento fetal abaixo do valor normal para a população e para o potencial de crescimento específico de um recém-nascido. Estes recém-nascidos são classificados como pequenos para a idade gestacional, isto é, o peso de nascimento situa-se dois desvios-padrão abaixo da média ou abaixo do percentil 10 da curva de peso *versus* idade gestacional em uma população específica. O prejuízo no crescimento fetal poderá ocorrer de forma simétrica, manifestando-se com limitação do crescimento cerebral e corpóreo (determinado por fatores intrínsecos), ou assimétrico, quando determinado por fatores extrínsecos, com limitação maior do crescimento corpóreo.

Desde o final da década de 1980 surgiram estudos, confirmados por pesquisas epidemiológicas, que indicaram ser a restrição do crescimento intra-uterino um fator de risco importante para o aparecimento de doenças na idade adulta. Denomina-se programação fetal os eventos ocorridos durante o desenvolvimento fetal, que, posteriormente, na vida adulta, manifestam-se como anormalidades fisiológicas (Barker, 1986; Lucas, 1999). Na Inglaterra, Barker demonstrou um aumento de duas vezes na mortalidade por doença coronariana em adultos com crescimento intra-uterino restrito. Além das patologias cárdio-vasculares, outros efeitos tardios da restrição do crescimento intra-uterino incluem: hipertensão, dislipidemia, aumento dos níveis de insulina (Lithel et al, 1996). No acompanhamento do desenvolvimento neuropsicomotor, o recém-nascido de termo pequeno para a idade gestacional apresenta risco 5 a 10 vezes maior de desenvolver problemas neurológicos do que o recém-nascido de termo adequado para a idade gestacional. Outros fatores de risco biológico incluem o sexo masculino, a prematuridade (idade gestacional < 37 semanas), internação em UTI no período neonatal (Ceccon et al 2001, Krebs et al

2003), infecção neonatal grave como sepse e meningite (Krebs et al. 1996, Krebs et al 1997). Além da restrição de crescimento intra-uterino e das doenças perinatais, as condições sociais e ambientais podem influir significativamente na evolução a longo prazo do recém-nascido. Na presença de condições sociais ou ambientais desfavoráveis, mesmo sem fatores de risco biológicos, o recém-nascido poderá apresentar deficiências no crescimento físico, no desenvolvimento neuropsicomotor, distúrbios do comportamento, maior risco de acidentes domésticos e aumento da morbidade pós-neonatal (Garenne 2003, Kilbride et al 2004, Lichtig et al 1997, Williams & Decoufle 1999). Agindo em conjunto ou de forma independente, os fatores de risco biológicos e sociais podem exercer influência expressiva nas condições de saúde destes neonatos, até a vida adulta (Boschek et al 2004, Nadeau et al 2004, Chomitz et al. 1995).

O reconhecimento precoce dos recém-nascidos de risco para apresentarem problemas de desenvolvimento ou patologias crônicas ao longo da vida representa um desafio para o médico. Em nosso meio, a evolução a longo prazo e a qualidade de vida destas crianças é pouco conhecida, particularmente com relação ao papel determinante dos fatores de risco biológicos e sociais na morbidade durante o primeiro ano após o nascimento. Nossa hipótese é que os recém-nascidos portadores de determinados fatores de risco biológicos ou sociais apresentem maior risco de eventos mórbidos no primeiro ano de vida, quando comparados a recém-nascidos não expostos a estes fatores de risco.

Objetivos

Geral:

Avaliar a morbidade no primeiro ano de vida de recém-nascidos com fatores de risco biológicos ou sociais.

Específico:

Analisar a associação entre os fatores de risco e eventos mórbidos no primeiro ano de vida.

Metodologia

Estudo prospectivo, de coorte. Serão incluídos no estudo 200 recém-nascidos atendidos na Unidade Básica de Saúde (UBS), na cidade de São Paulo (SP), no período de dezoito meses. Os pacientes serão incluídos conforme a ordem de matrícula na UBS. Serão excluídos os neonatos portadores de malformações congênicas maiores, síndromes genéticas e aqueles que não completarem os 12 meses de seguimento. Serão analisados as seguintes variáveis:

a) Fatores de risco biológicos: sexo masculino, baixo peso de nascimento (<2500), prematuridade (idade gestacional < 37 semanas), restrição do crescimento intra-uterino, tipo e local de parto, Apgar de 5 minutos < 6, síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido, tempo

de permanência no berçário, internação em UTI no período neonatal, infecção neonatal grave (sepse, meningite), duração do aleitamento materno exclusivo.

b) Fatores de risco sociais: idade materna inferior a 19 anos (Fiorelli et al 2004) ou maior que 34 anos, nível de escolaridade materno, estado civil da mãe, número de gestações, número de filhos vivos, tabagismo materno, alcoolismo materno (Krebs et al 2001), uso de drogas ilícitas pela mãe (Ogunyemi & Hernández-Loera 2004).

As avaliações serão realizadas nas idades de 1 mês, 3 meses, 6 meses e 12 meses. Na consulta será preenchido um protocolo contendo dados de anamnese, medidas antropométricas e dos sinais vitais, exame físico, diagnósticos e eventos mórbidos ocorridos no período inter-consulta. Quando houver indicação médica, serão solicitados exames complementares. Será criado um banco de dados para armazenar os resultados obtidos.

Análise estatística

Para testar os efeitos independentes dos fatores de risco biológicos ou sociais será realizada regressão logística multivariada, considerando-se como variável dependente a presença ou ausência de morbidade e como variáveis independentes os fatores de risco biológicos ou sociais já mencionados. Será adotado o índice de significância de 5% ($\alpha = 5\%$). Serão incluídos no modelo somente as variáveis cuja análise univariada tenha associação com $p < 0,10$.

Termo de consentimento

Será obtido um termo de consentimento livre e esclarecido junto aos pais ou responsáveis de todos os recém-nascidos.

Subprojeto 16

Crescimento de rmbp acompanhados em ambulatorio especializado de seguimento no primeiro ano de idade pós-natal

Lilian S R Sadeck; Nilce A Ono; Luciana Carvalho; Cléa R. Leone; Flávio A C Vaz

Estado da Arte

Nas últimas décadas vem ocorrendo um aumento significativo nas taxas de sobrevivência de recém-nascidos pré-termo (RNPT), especialmente dos muito baixo peso (RNMBP) ao nascer, em decorrência dos avanços das unidades de terapia intensiva neonatal. Este maior contingente de

RNMBP vem gerando uma preocupação quanto à qualidade de vida a longo prazo destes RN, especialmente em relação ao crescimento pós-natal.

A avaliação nutricional destes RN ao nascimento fornece informações em relação a qualidade e quantidade de crescimento intrauterino, que muitas vezes já pode ter sido comprometida. O desenvolvimento fetal é influenciado por diversos fatores, como genéticos, hormonais e ambientais, incluindo condições de saúde materna e alterações placentárias (Pinto, 1998). As medidas antropométricas, mais comumente utilizadas para avaliar o estado nutricional do RN ao nascimento são peso, comprimento e perímetro cefálico. Estes dados neonatais são colocados em curvas de crescimento de acordo com a idade gestacional (IG), com o objetivo de determinar se a criança é adequada para IG (peso de nascimento no percentil 10 ao 90 ou ± 2 desvio padrão(DP)), pequena para IG (peso de nascimento abaixo do percentil 10 ou ≤ 2 DP) ou grande para IG (peso de nascimento acima do percentil 90 ou ≥ 2 DP). Comparando o peso, comprimento e perímetro cefálico pode se determinar se o comprometimento nutricional foi proporcional ou desproporcional, podendo se inferir o período de agravo nutricional que este RN sofreu durante a vida intrauterina (De Curtis, Rigo 2004).

Na evolução pós natal outros fatores também irão influenciar no crescimento, podendo provocar um deficit nos RN adequados para idade gestacional ou acentuar a defasagem nos pequenos para idade gestacional. A falha do crescimento pós-natal é decorrente de interações complexas entre fatores genéticos e ambientais, incluindo nutrição inadequada, morbidades no período neonatal, anormalidades endócrinas e terapêutica necessária para sobreviver. Deve-se salientar que a desnutrição pós-natal aumenta o contingente de crianças que na alta hospitalar estão abaixo do percentil 10 quando colocados na curva de crescimento de acordo com a idade corrigida para a prematuridade. Rigo e cols (1998) observaram, em RNMBP nascidos em vários centros neonatais da Bélgica, que a incidência de RN com peso abaixo do percentil 10, de acordo com a curva de Luchenco, era de 22,7% ao nascimento e de 35,9% no momento da alta hospitalar. Em outro estudo multicentrico (Lemons et al, 1995), analisando 4438 RNMBP nascidos em 14 centros durante o período de 1995 a 1996, observou que 22% eram PIG ao nascimento e com 36 semanas de idade gestacional corrigida para a prematuridade cerca de 97% estavam abaixo do percentil 10 de acordo com a curva de Alexander (1996). As diferenças encontradas nos dois estudos podem ser justificadas pelo uso de diferentes curvas e também pela estratégia nutricional utilizada, mas é importante ressaltar que a desnutrição pós-natal é significativa e que também pode influenciar no crescimento e “catch-up” que estes RN irão fazer no primeiro ano de vida.

O crescimento pós-natal dos recém-nascidos de muito baixo peso tem sido objeto de muitos estudos desde o advento das Unidades de Terapia Intensiva Neonatal. Entretanto, a maioria destas pesquisas foram realizadas em países desenvolvidos, sendo poucas as informações nos países em desenvolvimento.

Sentindo-se a necessidade de conhecer o comportamento dos parâmetros antropométricos de RNMBP em nosso meio, optou-se por realizar um estudo com o objetivo de descrever o crescimento de RNMBP, no primeiro ano de vida, analisar estes achados de acordo com o sexo e da adequação do peso de nascimento à idade gestacional, utilizando como referencial curvas de crescimento pós-natal do serviço e de país desenvolvido.

Objetivos

Em recém-nascidos de muito baixo peso de nascimento:

Avaliar a evolução do crescimento durante o primeiro ano de vida através de medidas antropométricas;

Analisar a influência da presença de crescimento intra-uterino restrito sobre essa evolução

Metodologia

Será realizado um estudo prospectivo, de coorte, para estudar os recém-nascidos admitidos no Berçário Anexo à Maternidade com peso de nascimento abaixo de 1500 g os quais, após a alta hospitalar, vem sendo acompanhados no Ambulatório Especializado de Seguimento do BAM - ICr (HC – FMUSP). Serão incluídos no estudo todos os RNMBP que estão sendo acompanhados regularmente no Ambulatório desde Janeiro de 1997 e que tenham no mínimo um ano de seguimento. Serão excluídos os RNMBP portadores de malformações congênitas graves e infecções congênitas.

Todos os RNMBP acompanhados no Ambulatório seguem uma programação pré-estabelecida no protocolo de atendimento ambulatorial preconizada deste janeiro de 1997.

A análise do crescimento irá se basear nos dados de peso, estatura e perímetro cefálico determinadas ao nascimento, com 40 semanas de idade gestacional corrigida e com um mês, dois meses, quatro meses, seis meses, nove meses e doze meses de idade com correção para a prematuridade. Será analisado de acordo com o sexo e com o padrão de crescimento intrauterino, sub-divididos em adequados ou pequenos para idade gestacional. Será calculado o índice de massa corpórea (IMC) em cada um dos períodos analisados, através da fórmula: $\text{Peso (Kg)} / \text{comprimento (m)}^2$

Os dados utilizados serão obtidos do prontuário do RN durante sua internação no Berçário e do prontuário de seguimento ambulatorial após a alta hospitalar. Os parâmetros antropométricos a serem avaliados, peso, estatura e perímetro cefálico sempre foram determinados pelos médicos, seja durante a internação hospitalar, seja no acompanhamento ambulatorial.

A idade gestacional definitiva será determinada segundo a data da última menstruação, desde que confirmada por aquela obtida pelo exame ultra-sonográfico realizado até 20 semanas de gestação. Nos casos em que isto não for possível, será utilizado o método de New Ballard convencionalmente utilizado no serviço. Considera-se idade pós-termo a idade corrigida pela

prematuridade levando em consideração a data em que o RN completa quarenta semanas de gestação, sendo esta considerada o ponto zero.

A curva utilizada como referencial ao nascimento será a curva de Alexander (1996) para classificar o RN de acordo com o percentil e com a adequação de peso. A partir de quarenta semanas será utilizada a curva do NCHS para comparação, sendo considerado até um ano a idade pós-termo.

Os dados serão apresentados em medianas de peso, estatura e perímetro cefálico, de acordo com o sexo e a adequação do peso de nascimento nos diferentes períodos colhidos. A análise estatística das medianas destes parâmetros será feita através de método não paramétrico, teste de Mann-Whitman. Para a comparação com as curvas de crescimento do NCHS será utilizado o escore Z.

Subprojeto 17

Evolução de pressão arterial sistêmica em recém-nascidos de termo e presença de crescimento intra-uterino restrito durante o primeiro ano de vida. importância dos fatores renais

Oscar T. Matsuoka, Vera H. Koch, Cléa R. Leone

Estado da Arte

Estudos epidemiológicos têm documentado um relacionamento inverso entre o peso de nascimento e a pressão sanguínea na infância e idade adulta (Huxley RR et al, 2000). De acordo com a hipótese da origem fetal, o peso de nascimento é um marcador da qualidade do desenvolvimento intra-uterino, sendo responsável por programar a pressão sanguínea e outros fatores de risco cardiovasculares (Barker DJP, 1994).

Diversas evidências sugerem que condições intra-uterinas podem afetar o tamanho renal, que seria uma medida indireta do número de néfrons. Vários modelos de crescimento intra-uterino restrito demonstram que a redução do peso renal persiste ao longo da vida do animal, apesar da hipertrofia compensatória (Merlet-Benichou C et al, 1994; Gilbert T, 1991; Hall SM, 1969; Zeman FJ, 1968).

Em humanos, recém-nascidos de termo de baixo peso ao nascimento apresentam menor peso renal e menor densidade glomerular do que recém-nascidos com maior peso ao nascimento (Leroy B, 1991).

Embora uma deficiência moderada de néfrons possa não ser o suficiente para resultar em hipertensão, observações clínicas e estudos experimentais promovem forte suporte que a

deficiência de néfrons predispõe a hipertensão arterial na vida futura: um relacionamento direto entre número total de glomérulos e peso de nascimento foi demonstrado em autópsia de rins (Hughson M et al, 2003); pacientes de raça negra tem rins de tamanho menor, desenvolvem maior nível de pressão sanguínea em resposta a sobrecarga de sal e demonstram uma reduzida capacidade em excretar sódio (Luft FC et al, 1979); restrição protéica de 6% na dieta materna foi associada a uma média de pressão sistólica de 159 mmHg em sua prole na ocasião da nona semana de vida, comparado com a média de 137 mmHg na prole de animais cujas mães foram alimentadas com dieta normal.

O presente estudo foi delineado com o objetivo de investigar se um relacionamento significativo entre o crescimento intra-uterino restrito e a pressão sanguínea pode ser identificado no primeiro ano de vida. Particularmente, a possibilidade do relacionamento entre os parâmetros antropométricos, tamanho renal e a pressão sanguínea serão pesquisados.

Objetivos

Em recém-nascidos de termo, com crescimento intra-uterino restrito durante o primeiro ano de vida:

Avaliar os níveis de pressão arterial sistólica média e diastólica. ;

Analisar a influência da presença de crescimento intra-uterino restrito e do crescimento pós natal sobre esta evolução;

Avaliar o efeito do crescimento renal sobre esta evolução;

Comparar os resultados obtidos com os recém-nascidos sem crescimento intra-uterino restrito.

Metodologia

Estudo prospectivo, que será realizado no Berçário Anexo à Maternidade do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

O esclarecimento às parturientes, bem como o consentimento para admissão na pesquisa será realizado por escrito, conforme modelo estabelecido pela instituição.

Os recém nascidos serão selecionados ao nascimento, após informações obtidas pelo prontuário obstétrico materno.

Critérios de inclusão:

Recém nascido único.

Recém nascido de termo (37 semanas \geq IG \leq 42 semanas)

Estabilidade hemodinâmica

Ausência de malformações cardíacas e renais

Apgar de 5' > 6

Critérios de exclusão:

Uso de medicações durante a gestação que possam interferir na avaliação da pressão arterial do RN: anti-hipertensivos, diuréticos e corticosteróides.

Filho de mãe fumante, usuária de drogas, portadora de patologias como hipertensão arterial crônica ou doença hipertensiva específica da gravidez.

Presença de doenças nas quais a divisão celular possa estar comprometida: malformações maiores, anomalias genéticas, infecções congênitas (10,11).

Gemelaridade.

Intercorrências que possam alterar a avaliação da pressão arterial: asfixia perinatal grave (definida como Apgar menor do que 7 no primeiro minuto de vida), distúrbios respiratórios, metabólicos ou infecciosos.

RN em uso de medicamentos que possam alterar a avaliação da pressão arterial: aminofilina, drogas beta-adrenérgicas ou corticosteróides.

Métodos

As informações sobre as características maternas e da gestação serão obtidas pelas anotações do prontuário materno, completadas por interrogatório realizado diretamente com a paciente, utilizando-se para registro um formulário estruturado, conforme Anexo B.

As informações sobre a evolução clínica do RN no período de internação no berçário serão obtidas pelas anotações feitas no prontuário, utilizando-se para registro o formulário estruturado. Não se interferirá sobre a assistência destes RN.

A avaliação da idade gestacional e dos dados antropométricos será realizada durante as primeiras 12 horas de vida, após estabilização clínica. A idade gestacional definitiva será baseada em primeiro lugar, na informação materna sobre a data da última menstruação (12,13); quando esta for considerada duvidosa, será recorrido às informações do ultra-som fetal desde que realizado nas primeiras 20 semanas de gestação. Os valores obtidos serão confirmados pelo método de Capurro et al., sendo que serão aceitos os casos em que a diferença entre este último e os anteriores não ultrapasse a uma semana. Os casos discordantes serão desprezados.

O CIUR será definido para os RN que apresentarem o PN com distribuição inferior ao percentil 3 da curva de adequação de crescimento intra-uterino para idade gestacional de Ramos (14), associado a um dos seguintes fatores:

Critério de retardo de crescimento intra-uterino de Kramer et al (15), segundo o qual a razão entre o peso encontrado e o calculado para determinada idade gestacional é inferior a 0,85.

Segundo Georgieff et al (16), onde o índice calculado entre o perímetro braquial / perímetro cefálico for menor do que aquele determinado pelo percentil 5 da curva "idade gestacional estimada X razão circunferência braquial / PC.

Todas as medidas antropométricas serão realizadas pelo autor, através de três aferições seriadas, sendo considerado para efeito de análise final, a média aritmética dos valores obtidos.

Os parâmetros que serão analisados e suas padronizações serão descritas a seguir:

Peso: A medida do peso será realizada na primeira hora de vida, após os primeiros cuidados de higiene, conforme rotina do serviço de enfermagem da Instituição. O aparelho utilizado será a balança eletrônica Filizola®, calibrada diariamente, conforme instruções da própria empresa fornecedora.

Comprimento: Será realizado com um único antropômetro específico da Instituição, manufaturado em cobre, calibrado em milímetros. A parte fixa será ajustada na cabeça do RN e parte móvel, na base plantar dos pés (17).

Perímetro cefálico: A fita métrica será ajustada na altura do processo mais proeminente da região occipital; lateralmente será posicionada na região imediatamente acima dos pavilhões auriculares e aferição final realizada sobre a glabella. (18).

Perímetro braquial: A medida será realizada na altura do ponto médio do braço esquerdo, correspondendo à metade da distância entre o acrômio da omoplata e olécrano ulnar. O RN estará em decúbito dorsal e o braço em posição horizontal (18).

Índice ponderal de Rörher: Foi calculado pela fórmula: $\text{Peso (gramas)} \times 100 / \text{Comprimento}^3 \text{ (cm)}$, para avaliação da quantidade relativa de partes moles.

Pressão arterial (PA): Será utilizado o monitor de PA não invasivo, oscilométrico (DIXTAL®). As medidas serão realizadas no membro superior esquerdo, em posição supina, na ausência de choro ou sucção, 1 hora após a mamada. O manguito será posicionado no ponto médio do antebraço e as suas medidas deverão se adaptar às características físicas do RN (largura deve corresponder a 2/3 do comprimento do antebraço; o comprimento deve ter no mínimo 50% do diâmetro do mesmo).

Ultrassonografia renal: Será utilizado o aparelho portátil Toshiba Sonolayer® modelo SSH-140 A/G O exame será realizado na unidade neonatal, em sala destinada para procedimentos laboratoriais. O exame será realizado por um único profissional habilitado, membro do Departamento de Radiologia do HC-FMUSP.

Os RN admitidos no estudo serão acompanhados sistematicamente da seguinte forma:

O exame físico detalhado, confirmação da idade gestacional e medidas antropométricas serão realizados com 12 horas de vida. Com base nestes dados, os RN serão classificados em dois grupos:

Com CIUR

Sem CIUR

A primeira medida de PAS será realizada com 24 horas de vida.

A segunda medida de PAS será realizada com 72 horas de vida. Nesta ocasião serão avaliadas as dimensões renais pela USG.

A terceira medida de PAS será realizada ambulatorialmente, por ocasião do 7º dia de vida (1º retorno de rotina realizado no ambulatório de puericultura do BAM- HCFMUSP). Serão registradas as medidas antropométricas.

A quarta medida de PAS será realizada ambulatorialmente, no 15º dia de vida. Serão registradas as medidas antropométricas.

A quinta medida de PAS será realizada ambulatorialmente, no 30º dia de vida. Serão registradas as medidas antropométricas.

A sexta medida de PAS será realizada ambulatorialmente, com 3 meses de vida. Serão registradas as medidas antropométricas.

A sétima medida de PAS será realizada ambulatorialmente, com 6 meses de vida. Serão registradas as medidas antropométricas.

A oitava medida de PAS será realizada ambulatorialmente, com 9 meses de vida. Serão registradas as medidas antropométricas.

A última medida de PAS será realizada ambulatorialmente, com 12 meses de vida. Serão registradas as medidas antropométricas e será repetida a avaliação das dimensões renais pela USG.

Análise estatística

Para um alfa de 5 % e poder do teste de 80 %, supondo-se um desvio padrão de 20 mm de Hg na pressão arterial média, buscando detectar uma diferença de níveis pressóricos médios de no mínimo 25 %, será necessário incluir 30 RN em cada grupo.

Utilizar-se-á o programa Epi Info 6.0 para criação de um banco de dados. A análise estatística será realizada através do Statcalc.

A descrição da casuística será efetuada por meio de medida de tendência central (médias) e dispersão (desvio padrão), bem como de porcentagem.

A análise de associações entre classificações do RN e fatores maternos utilizará o teste do Qui-quadrado com a correção de Yates ou teste de Fisher.

Para a comparação de duas médias será empregado o teste t de Student; quando as suposições do teste não forem satisfeitas, recorrer-se-á ao seu análogo não paramétrico, o teste de Mann-Whitney.

Para análise da evolução dos níveis de PA e da atividade de renina plasmática será efetuada por regressão logística.

Subprojeto 18

Influência da nutrição intra-uterina e neonatal sobre o desenvolvimento e evolução no primeiro ano de vida de recém-nascidos com displasia broncopulmonar

Mário C Falcão, Laura EMB Cardoso, Lílian SR Sadeck, Nilce A Ono, Cléa R Leone, Flávio AC Vaz

Estado da Arte

A sobrevivência de recém-nascidos prematuros extremos aumentou de forma significativa na última década. Apesar dos avanços ocorridos nos cuidados perinatais a esses pacientes, como o uso de esteróides antenatal, ventilação mecânica, reposição de surfactante exógeno e infusão precoce de fluidos e a nutrição parenteral, não se observou grande redução nas taxas de morbidade tardia, especialmente as relativas aos déficits de crescimento, alterações no neurodesenvolvimento e as relacionadas a distúrbios da função respiratória.

Em fases precoces da vida fetal ocorre um crescimento celular dirigido para a multiplicação. Razão pela qual, agressões neste período podem causar danos irreversíveis ao organismo, com lesões em vários órgãos e sistemas. Em contrapartida, na segunda metade da gestação ocorre aumento do tamanho da célula e conseqüente aumento volumétrico dos vários órgãos (Harknes, Mari, 2004).

Por estas razões, pode-se observar que, dependendo do período em que o feto sofre esta agressão, o crescimento somático e de seus órgãos pode ter conseqüências diferentes, porém todas com importantes repercussões já na vida fetal, neonatal, nos primeiros anos de vida e, inclusive, na fase adulta (Furman et al, 1996).

Uma das grandes agressões ao feto é a deficiência de nutrientes. Deficiência esta que pode estar relacionada ao estado nutricional materno, a uma insuficiência placentária, situações nas quais os diversos nutrientes não chegam ao feto, ou por uma incapacidade deste em aproveitar os alimentos que lhe são ofertados (Gluckman, Harding, 1997).

Quaisquer das situações supracitadas podem atuar durante toda a gestação, proporcionando ao feto um ambiente hostil ao seu pleno desenvolvimento e amadurecimento. Nesta linha de raciocínio é fácil deduzir que a deficiência de nutrientes vai dificultar a formação dos diferentes órgãos, pois uma oferta protéico-energética diminuída acarretará em menor capacidade de multiplicação e crescimento celular, com órgãos em tamanhos menores e composição tecidual alterada.

Além disto, este ambiente hostil leva a um aumento do estresse oxidativo celular, totalmente indesejável para o feto, por não apresentar plena capacidade de quelar os radicais livres. Esta situação metabólica leva a uma lesão de membranas celulares, através da peroxidação

lipídica de seus fosfolipídios, com alteração da permeabilidade e conseqüente morte celular (Shinwell, 2005).

O nascer prematuro coloca o recém-nascido em grande risco nutricional, pois ele não pode usufruir o terceiro trimestre da gravidez no ambiente intra-uterino, período onde os estoques de aminoácidos, glicogênio, lipídios, principalmente ácidos graxos essenciais e micronutrientes são efetivados. Associa-se a este quadro situações mórbidas comuns ao recém-nascido pré-termo, tais como asfixia, insuficiência respiratória e infecções, entre outras.

Vale também ressaltar que a prematuridade é um quadro global, influenciando a digestão e a absorção de nutrientes, além de alterar os processos metabólicos intermediários, impedindo o total aproveitamento dos nutrientes. A somatória desses fatores mostra, na prática, que a dificuldade em se nutrir, tanto por via enteral como parenteral, um recém-nascido prematuro é inversamente proporcional à sua idade gestacional. Aqui também se insere o estresse oxidativo, pois de maneira análoga à vida fetal, este prematuro não tem capacidade para combatê-lo e o prejuízo também será a morte celular (Jordan et al, 2005).

Estes recém-nascidos, para sobreviver, devem continuar na vida extra-uterina o amadurecimento de seus órgãos e sistemas e, para tal, necessitarão nutrientes protéicos e calóricos. Dado à dificuldade em ofertá-los, muito provavelmente, este amadurecimento não ocorrerá de maneira adequada e poderão surgir alterações já no período neonatal, nos primeiros anos e até na vida adulta.

Dentre os diversos órgãos, o pulmão é particularmente afetado pela deficiência de nutrientes, não permitindo que o seu amadurecimento ocorra de forma harmônica no ambiente extra-uterino. Estudos experimentais demonstram alterações da estrutura pulmonar com redução do colágeno e fibras elásticas em coelhos prematuros submetidos à restrição nutricional e hiperoxia.

Situações comuns aos recém-nascidos prematuros, como restrição do crescimento intra-uterino; infecções congênitas ou adquiridas; necessidade de ventilação mecânica com altas concentrações de oxigênio, com conseqüente aumento do estresse metabólico e oferta calórico-protéica insuficiente levam a alterações importantes na arquitetura e nas células pulmonares, principalmente na fase de alveolização, alterações essas que podem evoluir para uma doença crônica, a displasia broncopulmonar, já com manifestações clínicas no período neonatal (Furman et al, 1996).

A incidência da displasia broncopulmonar varia na dependência da população estudada, peso de nascimento, idade gestacional, protocolos de utilização de corticosteroide antenatal e surfactante exógeno, suporte ventilatório e abordagem nutricional, tanto na quantidade como na qualidade dos nutrientes, justificando freqüências variando de 5 a 30%. Em nosso meio, a Rede Brasileira de Pesquisa Neonatal, que congrega oito centros universitários da região sul e sudeste, mostrou uma incidência de 25% (12 a 35%) em recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso.

Em nosso Serviço, o Berçário Anexo à Maternidade, a incidência foi de 16% durante o ano de 2002.

A displasia broncopulmonar é a causa mais freqüente de morbidade respiratória em prematuros que sobrevivem aos 28 dias de vida. O risco aumenta sobremaneira quanto menor e mais imaturo for o pulmão. Em algumas séries este risco varia desde 50% em neonatos com peso entre 700 e 900g até 5% com pesos maiores que 1250g (Pérez et al, 2004).

A morbidade respiratória é levada nestas crianças e está relacionada à obstrução brônquica, comprovado pelas pesquisas de avaliação de provas de função pulmonar. Estudos de seguimento de crianças prematuras com displasia broncopulmonar mostraram episódios repetitivos de sibilância e infecções de vias aéreas quando comparados com controles sem a doença pulmonar. Outros estudos apontaram taxas em torno de 80% de infecções respiratórias durante o primeiro ano de vida, muitas das quais necessitaram de internações, inclusive em unidades intensivas. De Boeck e colaboradores, em 1998, descreveram sibilâncias recorrentes no primeiro ano de vida em 59% dos prematuros com displasia broncopulmonar frente a 30% sem esta patologia ($p < 0,004$). Em uma série publicada em 2004, Pérez e colaboradores encontraram 86,2% de sibilância nos dois primeiros anos de vida em crianças nascidas prematuras e que desenvolveram displasia broncopulmonar.

Uma das causas mais freqüentes de infecção das vias aéreas inferiores em prematuros no primeiro ano de vida com displasia broncopulmonar é a infecção pelo vírus sincicial respiratório (Vieira et al, 2003). Consideram-se fatores de risco para esta infecção prematuridade extrema, ventilação mecânica, tempo de dependência de oxigênio e alta hospitalar nos meses prévios à estação epidêmica do vírus (Brobosky et al, 2001).

A probabilidade de hospitalização por infecção pelo vírus sincicial respiratório em crianças menores de um ano nascidas com idades gestacionais iguais ou menores a 32 semanas é estimada entre 11 e 13%. Este risco eleva-se para 24,4% nas crianças com displasia broncopulmonar, como mostraram Stevens e colaboradores em 2000, estudando retrospectivamente 1029 crianças prematuras. McLeod e colaboradores, em 1996 e Gros e colaboradores em 1998 realizaram avaliações da função pulmonar em crianças com displasia broncopulmonar e concluíram que as alterações relativas a fluxo eram as mais prevalentes e importantes.

Como já relatado, a presença de displasia broncopulmonar provoca aumento da morbidade pulmonar, podendo evoluir para pneumopatia crônica, sibilância e pneumonias de repetição, com múltiplas hospitalizações e maior risco de morte súbita. Este conjunto de morbidades agrava sobremaneira o déficit nutricional já existente. Além disso, a nutrição exerce papel importante em vários processos relativos à displasia broncopulmonar, como o próprio crescimento e desenvolvimento pulmonares, a tolerância ao oxigênio, a regeneração pulmonar e a susceptibilidade às infecções.

As crianças com displasia broncopulmonar apresentam um consumo 25% maior de oxigênio mesmo em repouso e isto se traduz em um aumento das exigências energéticas para o seu crescimento, que são agravadas pela dificuldade de alimentação devida à insuficiência respiratória.

Como já relatado, o desenvolvimento da displasia broncopulmonar é multifatorial, sendo a prematuridade um fator obrigatório. A associação entre restrição do crescimento intra-uterino e prematuridade poderá aumentar a lesão pulmonar e diminuir a chance de recuperação do tecido lesado, pois uma agressão fetal como a falta de nutrientes pode levar a alterações importantes e permanentes nos vários órgãos e sistemas e, caso haja um nascimento prematuro, a inadequada oferta, limitada pela prematuridade poderá modular o grau dessa alteração que já serão perceptíveis durante o primeiro ano de vida.

Pelo exposto, é vital que se estude a displasia broncopulmonar em grupos distintos de neonatos, com e sem crescimento intra-uterino restrito, visando detectar diferenças em relação à gravidade e morbidade respiratória associada. Além disso, é importante que se analise detalhadamente a função pulmonar nessas crianças, pois o acompanhamento desta função poderá prever a magnitude das complicações, principalmente durante o primeiro ano de vida.

Objetivos

Em recém-nascidos com menos de 34 semanas de idade gestacional e crescimento intra-uterino restrito durante o primeiro ano de vida:

Analisar o desenvolvimento da displasia broncopulmonar e sua evolução clínica durante o primeiro ano de vida;

Analisar a influência da oferta nutricional no período neonatal sobre essa evolução;

Avaliar a evolução da função pulmonar no período;

Comparar os resultados obtidos com os de recém-nascidos sem restrição do crescimento intra-uterino.

Subprojeto 19

O impacto do tamanho ao nascer na morbidade e nos desenvolvimentos físico, cognitivo, afetivo e psicológico de crianças brasileiras

Heloísa Bettiol

Estado da Arte

É urgente que se avalie as conseqüências do nascimento pré-termo (PT) e do baixo peso ao nascer (BPN) sobre a morbidade, visto que estes indicadores de saúde estão se deteriorando em vários países desenvolvidos e em desenvolvimento. Apesar da importância, as conseqüências posteriores destas condições são pouco conhecidas especialmente na América Latina. O objetivo deste estudo é avaliar o impacto do baixo peso ao nascer e do nascimento pré-termo no desenvolvimento físico, intelectual, aspectos comportamentais, saúde respiratória, obesidade e dor abdominal recorrente no contexto das condições sócio-demográficas e condições de vida em duas comunidades de condições de vida contrastantes: Ribeirão Preto, no Sudeste, e São Luís, no Nordeste do Brasil.

Objetivos

- a) Avaliar a associação entre os graus de peso ao nascer e desenvolvimento físico (altura, peso, IMC, pregas cutâneas);
- b) Avaliar a associação entre os graus de peso ao nascer e nível cognitivo, desempenho acadêmico e problemas comportamentais;
- c) Avaliar a associação entre os graus de peso ao nascer e morbidade em termos de doenças respiratórias (especialmente asma brônquica e rinite alérgica);
- d) Avaliar a associação entre os graus de peso ao nascer e morbidade em termos de dor abdominal recorrente;
- e) Avaliar se os efeitos dos diferentes graus de peso ao nascer sobre as variáveis de interesse são modulados pelos fatores sócio-econômicos, ambiente familiar e estilo de vida.
- f) Avaliar em que medida fatores indicadores de desnutrição intra-uterina se associam com os fatores de risco para doenças crônicas não transmissíveis do adulto. Serão avaliados os seguintes fatores de risco: obesidade, sensibilização a alérgenos, alteração da função pulmonar, hipertensão arterial, alteração do perfil lipo-proteico, alteração da glicemia, insulina, pró-insulina, anticorpos anti-GAD e anti-insulinaA2.

Além disso, outros dados antropométricos ao nascer, além do peso, e as relações entre eles e a idade gestacional, que permitem avaliar o crescimento intra-uterino (comprimento,

perímetro craniano, relação peso por idade gestacional, índice ponderal de Röhrer) serão estudados em termos de associação com as morbidades referidas acima.

Metodologia

O projeto será baseado em duas coortes extensivamente estudadas ao nascimento. No total cerca de 1750 crianças distribuídas em cinco grupos de acordo com o peso ao nascer serão estudadas: muito baixo peso ao nascer (< 1500g), baixo peso ao nascer (1500 |- 2500g), peso insuficiente (2500 |- 3000g), peso normal ao nascer (3000 |- 4250g) e peso ao nascer muito alto (= 4250g). Este número de crianças satisfaz as necessidades amostrais para testar as hipóteses propostas. Os principais instrumentos utilizados na medida dos desfechos serão: Questionário de Capacidades e Dificuldades, Teste das Matrizes Progressivas de Raven, testes padronizados para asma, medidas antropométricas para crescimento físico e detecção de obesidade, e questionário sobre sintomas de dor abdominal e dispepsia. Como fatores de confusão a serem estudados estão os fatores sócio-demográficos, condições psicológicas maternas e fatores envolvidos no estilo de vida. Os resultados deste estudo serão fundamentais para o planejamento de estudo de intervenções controladas para melhorar os quadros de morbidade destas populações.

Subprojeto 20

Gravidez na adolescência e nascimento de recém-nascidos com restrição de crescimento intrauterino

Maria Esther Jurfest Ceccon, Cecília Lin, Claudia Giolo, Cristina Erico, Luciana Bedante, André Longo de Oliveira, Marcelo Zugaib, Flávio A.C. Vaz

Estado da Arte

A gravidez na adolescente, ou seja, na mulher com idade inferior a 20 anos é considerada como de risco devido às várias mudanças físicas, hormonais e psicológicas próprias desta faixa etária (Dallas C, 2004).

De acordo com os dados de 2003, a proporção de mães menores de 20 anos correspondeu a mais de 20% do total de mães. As estatísticas revelam que a maioria das mulheres brasileiras tem seus filhos em idade entre 20 e 29 anos, e as taxas mais elevadas concentram-se na faixa das mulheres com 20 a 24 anos. Entretanto, o aumento relativo da participação do número de nascimentos cujas mães são adolescentes, vem constituindo um motivo de preocupação.

Desta maneira como pediatras e principalmente como neonatologistas temos que estar preparados para receber os filhos destas mães que podem apresentar desde um maior número de

partos prematuros, crianças com restrição de crescimento intrauterino e que necessitam de serem seguidas a longo prazo (Maehr et al., 1993; Jimenez et al., 2000; Dewan N et al., 2003; Rentschler et al., 2003, Olausson et al., 2004.).

Objetivo:

Verificar se a incidência de recém-nascidos prematuros e com restrição de crescimento é superior em filhos de mães adolescentes quando comparadas com filhos de mães adultas

Metodologia:

Serão incluídos no estudo os recém-nascidos filhos de mães com idade inferior a 20 anos e os filhos de mães adultas nascidos no Berçário anexo à Maternidade do Hospital Estadual de Sapopemba do Hospital das Clínicas durante um período de 12 meses

Subprojeto 21

Avaliação da deglutição em recém-nascidos com restrição de crescimento intrauterino internados na unidade de terapia intensiva neonatal (UCINE) e acompanhados durante os primeiros dois anos de vida

Tatiana AR Teixeira, Ana Maria Furkim, Jessie Medeiros de Navarro, Maria Esther Jurfest Ceccon, Vera Lúcia Jornada Krebs, Edna Maria de Albuquerque Diniz, Flávio Adolfo Costa Vaz

Estado da Arte

A alimentação é um processo complexo que requer que o alimento seja encontrado, ingerido, deglutido e, finalmente digerido. Qualquer alteração nesse caminho é considerada uma disfagia, principalmente no período neonatal, pode levar desnutrição, ao crescimento inadequado, ao atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, a perda da saúde, desidratação, infecções pulmonares e o do bem estar geral.

Dentre as condições deletérias para a saúde global e o desenvolvimento dos recém-nascidos, principalmente daqueles que apresentam retardo de crescimento intra-uterino, as dificuldades de alimentação e de deglutição se apresentam freqüentemente como o primeiro sinal de lesão neurológica podendo desencadear ou contribuir para o recrudescimento de outras patologias como ocorre com as broncopneumonias e outros quadros infecciosos, agravando as condições clinicas dos RN com conseqüências adversas graves se não fatais. Encontramos disfagia nos quadros de síndromes mesofaciais, nos distúrbios neuromotores e centrais, (geralmente adquiridos), como também nas encefalopatias infecciosas, anóxias e nos quadros neurológicos disfuncionais, por inadequado método alimentar ou mesmo numa disfagia transitória

devida a uma imaturidade neurológica neste grupo de crianças (Botelho et al., 2001; Botelho 2003; Hernandez, 2003).

A atuação fonoaudiológica no berçário neonatal tem como objetivo principal de trabalhar com a deglutição do RN, detectar o mais precocemente possível os casos de deficiência e principalmente preveni-las o que contribuirá para propiciar uma melhora na qualidade de vida e uma formação adequada do sistema estomatognático (Hernandez, 2003).

A intervenção fonoaudiológica visa à adequação do sistema estomatognático e da função de alimentação e deve-se inserir no contexto mais amplo, que busca aumentar a capacidade de auto-regulação do recém nascido e a manutenção da homeostase (Hernandez, 2003).

A avaliação clínica deve informar a etiologia da disfagia, a possível localização topográfica da dificuldade, os aspectos anatômicos e fisiológicos envolvidos, deve estimar o risco de aspiração pulmonar, discutir testes e procedimentos necessários para o diagnóstico e a terapêutica, bem como métodos alternativos de manuseio na alimentação.

Tal avaliação deve ser feita nas seguintes condições clínicas apresentadas pela maior parte dos RN com retardo de crescimento intra-uterino: utilização de sonda gástrica, sucção fraca, quando existir preocupação com aspiração, vômitos, refluxo nasal, refluxo gastresofágico, paralisia cerebral e outros (Soares 2003; Ferraz 2003).

A avaliação instrumental pode ser realizada por meio de videofluoroscopia, cintilografia, ultra-sonografia e videoendoscopia da deglutição, mas somente a ultra-sonografia e a videofluoroscopia são procedimentos rotineiramente usados para avaliar a disfagia na infância. O oxímetro de pulso deve ser utilizado durante a alimentação oral de todas as crianças com disfagia grave, para monitorar a saturação. A saturação é considerada normal em 90%. (Hernandez, 2003).

A alimentação dos RN prematuros que apresentam restrição do crescimento intra-uterino pode ser realizada através da alimentação parenteral e ou por gavagem, no entanto o bom desempenho da ação de sucção e deglutição é uma das condições para que ocorra a alta hospitalar e deve ser incentivado visto que as longas hospitalizações tornando-os vulneráveis as infecções, dificultando a interação mãe -recém-nascido com conseqüências adversas para as os vínculos futuros da criança (Botelho; Silva 2003).

Objetivos:

Em recém-nascidos com restrição do crescimento intra-uterino:

- 1) Determinar os critérios clínicos usados para a indicação da avaliação da disfagia
- 2) Elaborar protocolo de avaliação da deglutição
- 3) Determinar as principais etiologias relacionadas a disfagia
- 4) Comparar a avaliação clínica com a avaliação pela videofluoroscopia
- 5) Mostrar a importância da detecção precoce da disfagia nestes recém-nascidos

Casuística:

Serão incluídos no estudo os recém-nascidos que apresentem restrição do crescimento intra-uterino e que estejam utilizando sonda gástrica, que apresentem sucção fraca, quando existir preocupação com aspiração, vômitos, refluxo nasal, refluxo gastroesofágico ou estão evoluindo com retardo do desenvolvimento neuropsicomotor.

Metodologia:

Estudo prospectivos de recém-nascidos com CIUR, que serão submetidos à avaliação fonoaudiológica durante a hospitalização. Será estabelecido um protocolo de avaliação. Os recém-nascidos serão submetidos à videofloração. Este teste será realizado no Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Subprojeto 22

O papel do EEG neonatal no diagnóstico e no prognóstico do recém-nascido prematuro com restrição de crescimento intrauterino e com crescimento normal para a idade gestacional

Jessie Medeiros de Navarro, Maria Esther Jurfest Cecon, Edna Maria de Albuquerque Diniz, Vera Lúcia Jornada Krebs, Flávio Adolfo Costa Vaz

Estado da Arte

Com o avanço dos cuidados intensivos neonatais neste últimos 20 anos a taxa de sobrevivência dos recém-nascidos (RN) muito prematuros e daqueles que apresentam restrição de crescimento intra-uterino, tem melhorado através dos anos de 25.4% a 56.2%. As taxas de mortalidade específica que mais tem diminuído são as dos RN entre 750 e 1500 g sendo a grande maioria destes recém-nascidos apresentam restrição de crescimento de intrauterino. Apesar do aumento das taxas de sobrevivência destes RN, estas não tem sido acompanhadas por uma diminuição nas sequelas neurológicas. No final dos anos 90 a proporção de paralisia cerebral (PC) estava por volta de 10% dos sobreviventes portanto a questão do diagnóstico precoce do desenvolvimento neuropsicomotor é crucial (Hack M., 1997).

Desta maneira se fazem necessários estudos prospectivos cuidadosos para avaliar a efetividade destes novos tipos de cuidados

Por ser um exame não invasivo e de baixo custo a polissonografia neonatal tornou-se um exame útil para a avaliação destes neonatos. É um dos poucos exames que permite uma avaliação funcional do sistema nervoso central. Este exame tem-se mostrado superior aos exames clínicos e outros testes na detecção precoce e no prognóstico de disfunções cerebrais frequentemente

revelando condições subclínicas ou pré-sintomáticas, alterações não suspeitas como crises sutis, e informações sobre a natureza transitória ou permanente das disfunções no SNC. Além disso auxilia na investigação do desenvolvimento neurofisiológico normal do cérebro imaturo (Hrachovy et al., 1990; Van Sweden et al., 1991; Goto et al., 1992; Shimada M et al., 1993; Wakayama K et al., 1993).

Objetivos:

Principal

Determinar quais os padrões polissonográficos são marcadores fidedignos da idade gestacional.

Secundários

Com relação ao prognóstico

Identificar os aspectos eletrencefalográficos preditivos de morbidade neurológica nos neonatos de baixo peso (1500 g ou menos) que apresentam restrição de crescimento intrauterino em comparação com os que não apresentam esta condição.

Revisar os critérios eletrencefalográficos de normalidade para os bebês prematuros de 26–28 semanas de idade concepcional, tanto com restrição de crescimento intrauterino como os adequados para a idade gestacional

Com relação ao diagnóstico

Determinar o momento de ocorrência de lesão do tipo PVL, IVH

Determinar o significado clínico dos transientes agudos outros que não as ondas agudas rolândicas positivas (positive rolandic sharp waves - PRS)

Com relação às crises neonatais, verificar:

Incidência de crises epiléticas nesta população de RN adequados e com restrição de crescimento intrauterino

1. Taxa confirmatória de crises epiléticas pelo EEG (quando existe suspeita de crises qual a porcentagem em que o EEG confirma ou não esta suspeita).

2. Quando não existe suspeita de crises qual a porcentagem em que o EEG confirma a existência das mesmas.

3. Aplicar a classificação atual, avaliar as dificuldades, propor mudanças - definição de crises neonatais

4. Determinar a incidência de BIRD (brief rhythmic discharges, BRD), descargas do tipo epileptiforme com duração menor que 10 segundos sem manifestação clínica concomitante.

5. Correlacionar atividade de base e incidência de crises clínicas eletrográficas e birds

6. Duração dos períodos ictais e interictais - comparar nas diferentes IG
7. Avaliar a atividade de base como indicativa de crises neonatais.
8. Determinar a incidência de crises clínicas e crises eletrográficas.
9. Correlacionar os fenômenos clínicos com os fenômenos eletrográficos
10. Tipos de crises no mesmo neonato
11. Determinar os fatores de risco na nossa população e comparar com os da literatura
12. Verificar qual a incidência dos fenômenos autonômicos durante as crises epiléticas e as crises eletrográficas.

Casuística:

Serão incluídos no estudo os recém-nascidos prematuros que apresentem restrição de crescimento intrauterino e aqueles com crescimento intrauterino normal para a idade, e que estejam internados na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatal do Instituto da Criança (UCINE), classificados de acordo com a idade gestacional.

Metodologia:

Os recém-nascidos pré-termo serão submetidos a eletroencefalogramas seriados, cuja atividade será correlacionada com o desenvolvimento em relação à idade gestacional.

O exame será realizado na unidade Neurofisiológica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Subprojeto 23

Acesso e utilização de serviços de saúde no primeiro ano de vida de recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 2500 g

Ana Cecília Silveira Lins Sucupira, Hillegonda Maria Dutilh Novaes

Estado da Arte

A mortalidade infantil no Brasil vem apresentando nas últimas décadas uma tendência bastante expressiva de declínio, fato esse observado em todas as regiões brasileiras. Em 1990, o coeficiente de mortalidade infantil no Brasil era de 47,5 por mil nascidos vivos, enquanto que em 2001 essa taxa havia caído para 27,4 por mil nascidos vivos. A redução do coeficiente de mortalidade ocorreu principalmente às custas da mortalidade infantil tardia, ou seja, do 28º dia ao final do primeiro ano de vida, graças aos investimentos em vacinação, aleitamento, saneamento

básico e à terapia de rehidratação oral. A mortalidade neonatal, (0 a 27 dias) embora constitua, atualmente, o grande contingente da mortalidade infantil, também apresentou uma queda significativa no país nesse período, mas se constitui atualmente no componente predominante da mortalidade infantil (17,8 por mil nascidos vivos em 2001). O CMNNP (coeficiente de mortalidade neonatal precoce <7 dias) apresentou redução de 10,4% entre 1997 (15,6/1.000 NV) e 2001 (14,0/1.000 NV). Para o componente neonatal tardio (7-27 dias) a queda observada no período foi 8,8% (1997: 4,2/1.000 NV; 2001: 3,8/1.000 NV) (SAÚDE BRASIL, 2004).

O avanço tecnológico na área da atenção neonatal permitiu garantir a sobrevivência de um grande número de recém-nascidos (RN) que, entretanto, muitas vezes, passam a conviver com condições biológicas que os tornam mais vulneráveis a inúmeros agravos, ou ainda, com seqüelas que podem limitar o seu potencial de desenvolvimento. São bebês que vão necessitar de cuidados mais intensivos e diferenciados.

Na perspectiva da Saúde Pública, as definições das políticas de atenção aos recém-nascidos, têm que levar em conta as grandes diferenças apresentadas pelos bebês em decorrência de inúmeros fatores que interferem nas condições de gestação, parto, assistência ao nascimento e primeiro mês de vida da criança. A atenção equânime prevê a diferenciação dos recursos de saúde que são dirigidos à criança no primeiro ano de vida considerando os fatores acima referidos.

É preciso, portanto, identificar os bebês que vão necessitar de maiores cuidados e assistência especializada. Várias tentativas têm sido feitas com o propósito de classificar, já ao nascimento os bebês, quanto ao prognóstico de sobrevivência e qualidade no desenvolvimento. Essas classificações utilizam diferentes critérios para identificar os bebês de risco.

Teruya (2000) comenta que: “Os primeiros parâmetros tomados para classificação e prognóstico do Recém-nascido, principalmente em relação à mortalidade foram: o peso de nascimento ou idade gestacional. Entretanto, estes parâmetros, quando observados isoladamente, não se mostravam eficazes, devido à existência de grandes diferenças regionais nos pesos, falta de uniformidade na padronização de medidas e as grandes diferenças de prognóstico estarem relacionadas com a variabilidade da gravidade clínica inicial entre os recém-nascidos independente da faixa de peso ou idade gestacional” (p.8). A autora chama, ainda, a atenção para a importância de se considerar, junto com o peso e a idade gestacional, a ocorrência de outros fatores que podem modificar o prognóstico inicialmente, colocado por essas duas variáveis.

Vários estudos GUTBROD, T (2000), Bernstein, IM (2000) demonstram que os efeitos do retardo do crescimento fetal não têm o mesmo impacto que os nascimentos prematuros no desenvolvimento da criança. Segundo Yanney (2004), há um aumento do risco de paralisia cerebral em RN com mais de 32 semanas de gestação e CIUR, mas abaixo de 32 semanas de gestação, o efeito da prematuridade parece diminuir os efeitos do CIUR. Quando se combina idade gestacional e peso ao nascer pode-se determinar gráficos de riscos de mortalidade e morbidade. Assim, quando se comparam dois RN com o mesmo peso ao nascer, o RN com menor idade

gestacional terá maior risco de morbimortalidade. Os maiores riscos de morbimortalidade ocorrem em RN com peso ao nascer menor de 1.000g e idade gestacional menor que 30 semanas segundo Stoll (2004). Dessa forma, é importante que se considere a idade gestacional como fator de risco no prognóstico desses bebês. Isso é extremamente válido no acompanhamento individual de crianças. Entretanto, são inúmeras as dificuldades operacionais para se obter de forma fidedigna, em termos populacionais, a idade gestacional. Por essa razão, tende-se a tomar o peso de nascimento abaixo de 2500g, que define o RN de baixo peso, como um critério suficiente para selecionar os RN que tem maior potencial de risco. Esse peso estaria englobando também os RN prematuros.

Victora et al (1988) no estudo da coorte de crianças nascidas em 1982 em Pelotas, utilizaram o peso abaixo de 2500g como um fator diferencial no risco. Segundo esses autores: “Crianças com baixo peso ao nascer (menos de 2500g) têm um maior risco de adoecer e morrer do que as nascidas com peso adequado” (p.44). De acordo com a OMS “O baixo peso ao nascer é, universalmente, e em todos os grupos populacionais, o mais importante determinante isolado das chances de um recém-nascido sobreviver e ter um crescimento e desenvolvimento normais”.

No campo da Atenção Básica, enfocando a puericultura sob o critério de risco e vulnerabilidade, pode-se afirmar que todo recém-nascido é um ser potencialmente de risco, sendo importante diferenciar aquele que seria de alto risco. (Sucupira e Figueira 2003). O planejamento das ações nos serviços de saúde para atender as demandas de assistência aos bebês de alto risco deve contemplar as necessidades apresentadas por esses bebês, em função das intercorrências que mais freqüentemente costumam acontecer. Essa generalização pode não se adequar às características dos serviços neonatais existentes na região, às condições de pré-natal e à disponibilidade de recursos de saúde. Por outro lado, entre os RN de baixo peso, pode-se diferenciar aqueles com peso de nascimento inferior a 1500g, os RN de Muito Baixo Peso e os que têm ao nascimento peso inferior a 1000g, os RN de Extremo Baixo Peso.

Um outro fator importante na orientação das políticas de atenção à criança no primeiro ano de vida refere-se ao custo que os bebês com peso ao nascer inferior a 2000g apresentam em função das necessidades de procedimentos geradas pelos protocolos de atendimento e determinadas em função das condições de gestação, parto e nascimento.

Assim, justifica-se a realização de estudos que possam ajudar a identificar os modos de acesso e utilização dos serviços de saúde e os custos da atenção à saúde apresentados pelos RN considerados de alto risco, com o intuito de orientar a organização e disponibilização desses recursos.

Hipótese do estudo:

Os RN de alto risco, ou seja, os que nasceram com menos de 2500g apresentam uma grande demanda de atendimentos e de procedimentos especializados, que não vem sendo

adequadamente disponibilizados, gerando dificuldades de acesso e utilização, e ainda, um custo elevado para o seu atendimento.

Objetivos

Geral

Estudar o acesso, a utilização e o custo da assistência nos serviços de saúde no primeiro ano de vida, em coorte de bebês que nasceram com peso inferior a 2500g, de mães residentes na subprefeitura do Butantã, durante o período de 1 ano.

Específicos:

1. Estudar o acesso e a utilização de serviços de saúde da coorte de bebês que nasceram com peso inferior a 2500g, de mães residentes na subprefeitura do Butantã, com estratificação por faixas de peso: Baixo Peso (peso abaixo de 2500g), Muito Baixo Peso (peso inferior a 1500g) e Extremo Baixo Peso (peso inferior a 1000g).
2. Mensurar a mortalidade e a morbidade apresentada pelas crianças nos três grupos.
3. Analisar os fatores associados ao acesso e utilização dos serviços de saúde.
4. Estimar o custo da assistência aos bebês nos três grupos.

Metodologia:

Desenho do Estudo:

Para o estudo, selecionamos uma subprefeitura, a do Butantã, que conta com uma população de 377.567 habitantes (2004). No ano de 2003, o número de nascidos vivos foi de 7.301, com 726 bebês com peso inferior a 2.500g (9,9%). Ocorreram 95 óbitos em crianças menores de 1 ano, sendo que 69 óbitos (72,6%) aconteceram no período neonatal, ou seja, antes de completar 28 dias de vida (Tabela 1 e 2).

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo, constituída de crianças nascidas vivas, com peso inferior a 2500g, na subprefeitura do Butantã, no período de 1 ano. Portanto, o período de coleta de dados terá a duração de 2 anos. A pesquisa compreende a realização de entrevistas domiciliares, análise das informações sobre o óbito, sobre as internações hospitalares e atendimentos ambulatoriais das crianças.

As crianças que tiverem ido a óbito antes da alta do berçário, serão analisadas quanto à morbidade e mortalidade, mas não serão consideradas no estudo do acesso e utilização de serviços de saúde, no primeiro ano de vida.

Amostra:

A população do estudo será formada a partir da base de dados municipal do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos – SINASC, para a subprefeitura do Butantã, compreendendo todas as crianças nascidas vivas com peso de nascimento abaixo de 2500g, no período de 1 ano.

Considerando que no ano de 2003, nasceram 726 RN (9,9%) com menos de 2500g e que destes 49 bebês foram a óbito antes de completarem 28 dias, estima-se que deverão ser seguidos cerca 677 bebês.

Procedimentos:

1. Coleta de informações

As entrevistas serão realizadas no domicílio, de acordo com o seguinte cronograma:

No primeiro mês de vida;

No 4o, no 8o e no 12o mês de vida;

Quando da ocorrência do óbito.

Para as entrevistas será desenvolvido um questionário, objetivando coletar informações sobre as condições sócio-econômicas e sanitárias da família, a morbidade referida, o acesso e utilização de serviços de saúde.

A entrevista será feita com a mãe e caso esta não seja encontrada no domicílio, após duas visitas, as informações serão obtidas com um adulto responsável pelo cuidado da criança. Os entrevistadores irão ao domicílio, identificados com crachás do Departamento de Pediatria da FMUSP, personalizados com fotos.

No caso em que a família não for encontrada, será procedida investigação para tentar identificar o local para onde ela se mudou. Serão consideradas como perdas as crianças cujas mães não forem localizadas após três visitas consecutivas ao endereço indicado e após a investigação local para descoberta do paradeiro da família. Para checar a veracidade das informações sobre as mães não encontradas, cerca de 5% dos endereços serão revisitados pelo supervisor de campo. Todos os motivos de perda serão também, checados pelo supervisor de campo.

Os entrevistadores serão estudantes de medicina ou médicos dos cursos de pós-graduação sensu lato do Departamento de Pediatria da FMUSP. Os entrevistadores serão treinados e supervisionados pela equipe de pesquisadores e pelo supervisor de campo. Os questionários preenchidos serão revisados semanalmente e aqueles que apresentarem problemas serão devolvidos para serem checados com a família sobre as informações duvidosas.

Para assegurar a confiabilidade e a consistência dos dados colhidos nas entrevistas, serão sorteados cerca de 10% dos questionários obtidos mensalmente e seus dados checados por meio de contatos telefônicos ou por visita ao domicílio, realizada pelo supervisor de campo.

As informações sobre os óbitos das crianças da pesquisa serão obtidas mensalmente a partir da base de dados do Programa de Aprimoramento das Informações de Mortalidade no

Município de São Paulo - PRO-AIM. As informações detalhadas sobre os óbitos de crianças com peso abaixo de 2500g serão coletadas a partir das investigações realizadas pelo Comitê de Prevenção da Mortalidade Perinatal e Infantil no Município de São Paulo. Essa investigação é realizada por meio de análise dos prontuários da mãe e da criança e entrevistas com a mãe da criança, utilizando-se instrumentos de coleta de dados padronizada. Esse mesmo procedimento será feito para as crianças cujo óbito não tenha sido analisado pelo comitê.

Serão estudadas tanto a morbidade referida quanto a diagnosticada, portanto, os prontuários dos bebês serão fonte de dados também, coletando-se as informações que serão consideradas necessárias por meio de um instrumento próprio.

Para se estimar o custo da assistência a esses bebês durante o primeiro ano de vida, serão coletadas informações sobre os custos das internações, identificando-se os procedimentos por meio das AIHs ou pagamentos efetuados pelos planos de saúde privados.

1º momento – Internação – através das AIH - inclusive para os óbitos.

2º momento – número de atendimentos nas instituições de saúde (ambulatorial/hospitalar) pós-alta da maternidade no período estudado. (AIH).

Além disso, na entrevista domiciliar serão obtidas informações sobre os gastos com consultas, medicações, reabilitação, cuidadores do bebê e exames laboratoriais. Será avaliada a possibilidade de se obter dados sobre a perda de renda dos pais devido aos cuidados dispensados ao bebê.

Os gastos serão analisados por grupos de peso; atendimento público ou privado; custos ao nascimento (1º momento) e custos durante o primeiro ano de vida (2º momento).

O supervisor de campo acompanhará diretamente o trabalho dos entrevistadores e fará a programação de entrevistas, identificando os endereços e vias de acesso. Além disso, serão responsáveis pelo apoio logístico da pesquisa.

Critérios de inclusão e exclusão

Todas as crianças previstas na amostra poderão ser incluídas no estudo, sendo excluídas apenas aquelas cujos pais ou responsáveis recusarem-se a participar da pesquisa.

Instrumentos de coleta de informações.

Os questionários a serem aplicados na visita domiciliar, junto aos pais ou responsáveis pela criança, conterão um identificador numérico, o código do entrevistador, campos para a identificação da criança e endereço domiciliar; questões referentes às condições sócio-demográficas dos pais; condições de moradia; condições de saúde materna e da gestação da criança; condições de nascimento; direito a planos de saúde; condições de saúde da criança no primeiro ano de vida, desenvolvimento infantil, principais morbidades; acesso aos serviços de saúde e internações.

O questionário será estruturado e pré-codificado. Esse instrumento será elaborado pela equipe técnica da pesquisa. A codificação dos dados ficará sob a responsabilidade do estaticista da pesquisa.

Será elaborada, também, uma ficha para a coleta das informações contidas nos instrumentos de análise dos óbitos, utilizados pelo Comitê de Prevenção da Mortalidade Perinatal e Infantil no Município de São Paulo. Da mesma forma, a partir de uma ficha específica serão coletados os dados constantes dos prontuários de internação das crianças.

Pré-teste e treinamento em campo

Os questionários serão pré-testados em população semelhante à da investigação, porém de outra subprefeitura. Após o pré-teste serão feitos os ajustes necessários.

A equipe técnica da pesquisa, junto com o supervisor de campo, fará o treinamento, no qual deve ser feita a demonstração de como deve ser realizada a entrevista, desde a apresentação dos objetivos da pesquisa ao entrevistado, à obtenção da adesão à pesquisa, à forma de interrogar, à anotação dos dados e aos agradecimentos à família. Cada entrevistador deve realizar no mínimo 3 entrevistas, todas assistidas por algum membro da equipe técnica da pesquisa e pelo supervisor de campo. Para facilitar a operacionalização o treinamento será feito concomitantemente com o pré-teste.

Aspectos éticos:

Antes da entrevista, será explicado à família a natureza e os objetivos da pesquisa bem como da importância de sua colaboração e sobre a confidencialidade das informações prestadas e da liberdade de retirar o seu consentimento a qualquer momento. Ao final da entrevista será entregue o termo de consentimento para ser lido e assinado, conforma preconiza o Capítulo II, artigo 7 das Normas de Pesquisa em Saúde (resolução nº 1 de 13 de junho de 1988 do Conselho Nacional de Saúde).

O estudo será submetido à Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Digitação e análise dos dados

As respostas contidas nos questionários serão classificadas antes da digitação. Será feita dupla entrada de dados para evitar erros de digitação. Será utilizado o programa EPI-INFO versão 6.04.

Tabela 1.
 Óbitos em menores de 28 dias – residentes no Butantã – 2003,
 segundo o peso ao nascer – Município de São Paulo -2003
 (Fonte SINASC-SMS e PROAIM)

Peso nascer	Frequência	%Frequência	Acumulado
0g a 999g	29	42,03	42,03
1000g a 1499g	10	14,49	56,52
1500g a 1999g	3	4,35	60,87
2000g a 2499g	7	10,14	71,01
2500g a 3999g	13	18,84	89,85
4000g e mais	1	1,45	91,3
ignorado	6	8,7	99,7
Total	69	100	

Tabela 2.
 Óbitos em menores de 1 ano
 residentes no Butantã -2003 (Fonte SINASC-SMS e PROAIM)

Faixa.Etária	Frequência	%Frequência
< 7 dias	55	57,89
7-27 dias	14	14,74
28d-<1 ^a no	26	27,37
Ign <1 ano	0	0
Total	95	100