



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

EDUARDA AZEVEDO FERREIRA ALVES

***PREMATURIDADE TARDIA E EVOLUÇÃO A LONGO PRAZO:
ALTERAÇÕES DO NEURODESENVOLVIMENTO,
COMPORTAMENTO E APRENDIZAGEM ESCOLAR***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
DR^a. ADELAIDE TABORDA
PROFESSORA DOUTORA GUIOMAR OLIVEIRA

MARÇO/2017



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Mestrado Integrado em Medicina – Trabalho final

Prematuridade tardia e evolução a longo prazo: alterações do neurodesenvolvimento, comportamento e aprendizagem escolar

Artigo de Revisão – Área científica de **Pediatria** -

Março/2017

Eduarda Azevedo Ferreira Alves

Trabalho realizado sob orientação de:

Dr.^a. Adelaide Taborda

Professora Doutora Guiomar Oliveira

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra
Azinhaga de Santa Comba, Celas
3000-548 Coimbra, PORTUGAL
e-mail do autor: edu.af.alves@gmail.com

Índice

Resumo	3
Abstract	4
Abreviaturas	5
Introdução	6
Métodos	8
Critérios de elegibilidade	8
Fontes de informação	8
Seleção dos estudos	9
Resultados	10
Capacidade cognitiva	17
Comportamento	19
Aprendizagem escolar	20
Discussão	21
Agradecimentos	25
Bibliografia	26
Anexo 1	32
Anexo 2	34

Resumo

Objetivo: Este estudo é uma revisão sistemática e tem como objetivo avaliar as complicações a longo prazo nas áreas do neurodesenvolvimento, comportamento e aprendizagem escolar em crianças com antecedentes de prematuridade tardia (nascidas entre as 34 e as 36 semanas e 6 dias de idade gestacional) em comparação com os recém-nascidos de termo.

Métodos: Foi realizada uma revisão sistemática utilizando o protocolo PRISMA, com recurso à base de dados PubMed. Foram selecionados artigos publicados entre janeiro de 2006 e janeiro de 2016. Os artigos incluídos foram analisados de forma a avaliar o desempenho dos prematuros tardios, relativamente aos recém-nascidos de termo, nas áreas em estudo.

Resultados: Foram identificados 339 artigos, dos quais 10 foram selecionados após aplicação dos critérios de elegibilidade e exclusão. Esta revisão sistemática evidenciou a existência de atrasos na capacidade cognitiva, comportamento e desempenho escolar dos prematuros tardios em relação aos recém-nascidos de termo, sobretudo nos primeiros anos de vida.

A maioria dos artigos referiram fatores do meio ambiente da criança, sobretudo pertencer a um estrato social mais baixo e a baixa escolaridade materna, como determinantes no desenvolvimento da criança.

Conclusões: Estes atrasos detetados no início de vida bem como a importância do meio no desenvolvimento da criança, sugerem que um bom acompanhamento e estimulação durante a infância poderão ter um papel importante para um adequado neurodesenvolvimento.

Palavras-chave - prematuro tardio; complicações tardias; neurodesenvolvimento; comportamento; desempenho escolar.

Abstract

Objective: This study is a systematic review and aims to evaluate the neurodevelopment, behavior and school outcomes of children with history of late prematurity (born between 34-36 weeks and 6 days of gestation) compared with full term counterparts.

Methods: A systematic review was performed using the PRISMA protocol, applying the PubMed database. Articles published between January 2006 and January 2016 were selected. Articles were included in order to evaluate the performance of late preterm infants in comparison with full term children, in the domains under evaluation.

Results: A total of 339 articles were identified, but only 10 were selected after applying the eligibility and exclusion criteria. This systematic review showed delays concerning the cognitive function, behavior and school performance of late preterm infants comparing to full term children, especially in the first years of life.

Most of the articles presented environmental factors regarding the infant, especially such as a lower social stratum or low maternal education, as determinants for the correct development of the child.

Conclusions: Neurodevelopment delays detected in the first years of life, as well as the importance of the child's environment, suggest that a good follow-up and early stimulation may play an important role for their correct neurodevelopment.

Key words – late preterm; long term complications; neurodevelopment; behaviour; school outcome.

Abreviaturas

PT – Prematuro tardio

RN – Recém-nascido

UCI – Unidade de Cuidados Intensivos

SDR - Síndrome de Dificuldade Respiratória

S - Semanas

Introdução

A definição de prematuro tardio (PT) foi introduzida há cerca de uma década pelo *National Institute of Child Health and Human Development*, referindo-se ao grupo dos recém-nascidos (RNs) com idade gestacional entre as 34 e as 36 semanas e 6 dias. A prematuridade tardia corresponde a 75% de todos os nascimentos prematuros ², tendo sido reportado um incremento de 25% dos nascimentos prematuros entre 1990 e 2006 ³.

Até então, este grupo de recém-nascidos era conhecido por “*near term*”, e acreditava-se que estes tivessem uma evolução semelhante aos RNs de termo (37 a 41 semanas) ¹. Nesta última década, um crescente número de estudos tem demonstrado maior taxa de complicações neonatais nos PTs em relação aos RNs de termo.

Apesar da prematuridade tardia estar associada a baixas taxas de mortalidade e morbidade, comparada com os restantes prematuros, nos PTs a mortalidade é três vezes superior à observada nos RNs de termo, ocorrendo também taxas superiores de reinternamento ⁴. Poucos estudos têm abordado as complicações tardias, nomeadamente, desempenho escolar, capacidade cognitiva, alterações do comportamento e do neurodesenvolvimento. De facto, é importante realçar que a segunda metade da gestação é um período crítico para o desenvolvimento cerebral sendo que, às 34 semanas, o peso do cérebro corresponde apenas a cerca de 60% do peso do cérebro de um recém-nascido de termo ⁵. Entre as 35 e as 41 semanas, há um aumento de cinco vezes da massa cerebral ⁶, que continua a sua maturação durante as últimas semanas de gestação com a neurogénese, sinaptogénese e a arborização dendrítica⁷. A interrupção deste processo poderá resultar em alterações no neurodesenvolvimento. O facto dos prematuros tardios apresentarem um maior risco de morbilidades várias, tais como a hipoglicemia, hiperbilirrubinemia, síndrome da dificuldade respiratória (SDR) e apneia, poderá contribuir, também, para alterações no neurodesenvolvimento ⁸⁻¹⁰.

A escolha deste tema para o estudo, resulta da constatação de que esta área é ainda muito pouca debatida. O objetivo prende-se com a análise das alterações que surgem a longo prazo nas áreas do neurodesenvolvimento, comportamento e aprendizagem escolar, no grupo em estudo, quando comparadas a crianças sem estes antecedentes.

Foi realizada uma revisão sistemática, através de uma metodologia rigorosa, identificando as melhores evidências científicas sobre o tema e sintetizá-las, de modo a contribuir para um melhor conhecimento dos profissionais que trabalham nesta área, e assim contribuir para a maximização da sua prevenção e reabilitação.

Métodos

Para a realização da revisão seguiu-se o protocolo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)¹¹, com os seus vários passos: i) definição da questão de investigação (referida no objetivo do trabalho); ii) identificação dos termos de pesquisa e realização da pesquisa nas bases de dados; iii) definição dos critérios de elegibilidade; e iv) decisão da inclusão tendo por base, sequencialmente, o título, os *abstracts*, e numa fase final, a leitura integral dos artigos. Finalmente, foi realizada sumarização e discussão da informação obtida, de modo a ajudar a sintetizar as evidências disponíveis na literatura.

Critérios de elegibilidade

Foram incluídos estudos observacionais (casos *coorte*, estudos caso-controle) que avaliam a evolução comparativa de PTs com RNs de termo, a partir dos dois anos de idade, em termos de neurodesenvolvimento, de comportamento e de aprendizagem escolar. Apenas foram considerados artigos publicados entre janeiro de 2006 e janeiro 2016 de língua inglesa ou portuguesa.

Fontes de informação

Foi realizada uma pesquisa na base de dados PubMed. Para a pesquisa foram utilizadas as seguintes palavras-chaves: (child or infant or newborn) and late preterm and (School outcomes or cognitive function or behaviour problems or psychiatric disorders). Foi, ainda, efetuada uma pesquisa manual nas bibliografias dos artigos revistos.

Seleção dos estudos

A seleção dos estudos e a extração dos dados foram efetuados seguindo o protocolo PRISMA. O revisor fez uma seleção inicial com base no título e abstracts e posteriormente dos artigos na íntegra, utilizando os critérios de elegibilidade. Um segundo revisor foi consultado quando surgiram dúvidas na decisão da inclusão do artigo. Todas as razões de inclusão foram apresentadas.

Resultados

Numa primeira fase foram identificados, na base de dados e bibliografias consultadas, 339 artigos, dos quais 294 foram excluídos por título, uma vez que este divergia do pretendido. Posteriormente, foram excluídos 20 artigos, após uma avaliação com base no *abstract*. Esta exclusão deveu-se ao facto de serem avaliadas crianças com idade inferior a dois anos (três artigos¹²⁻¹⁴), outros por não diferenciarem prematuro tardio de moderado (12 artigos¹⁵⁻²⁷), por não avaliarem complicações a longo-prazo (um artigo²⁸), por analisarem a prematuridade sem especificar a idade gestacional (dois artigos^{29,30}), ou ainda por não realizarem grupo de comparação com RN de termo (um artigo³¹). Após leitura na íntegra, dos 25 últimos artigos, 15 foram excluídos, sendo abordados pormenorizadamente os resultados e as causas da sua exclusão no Anexo 1. Foram, então, seleccionados dez artigos para o estudo proposto.

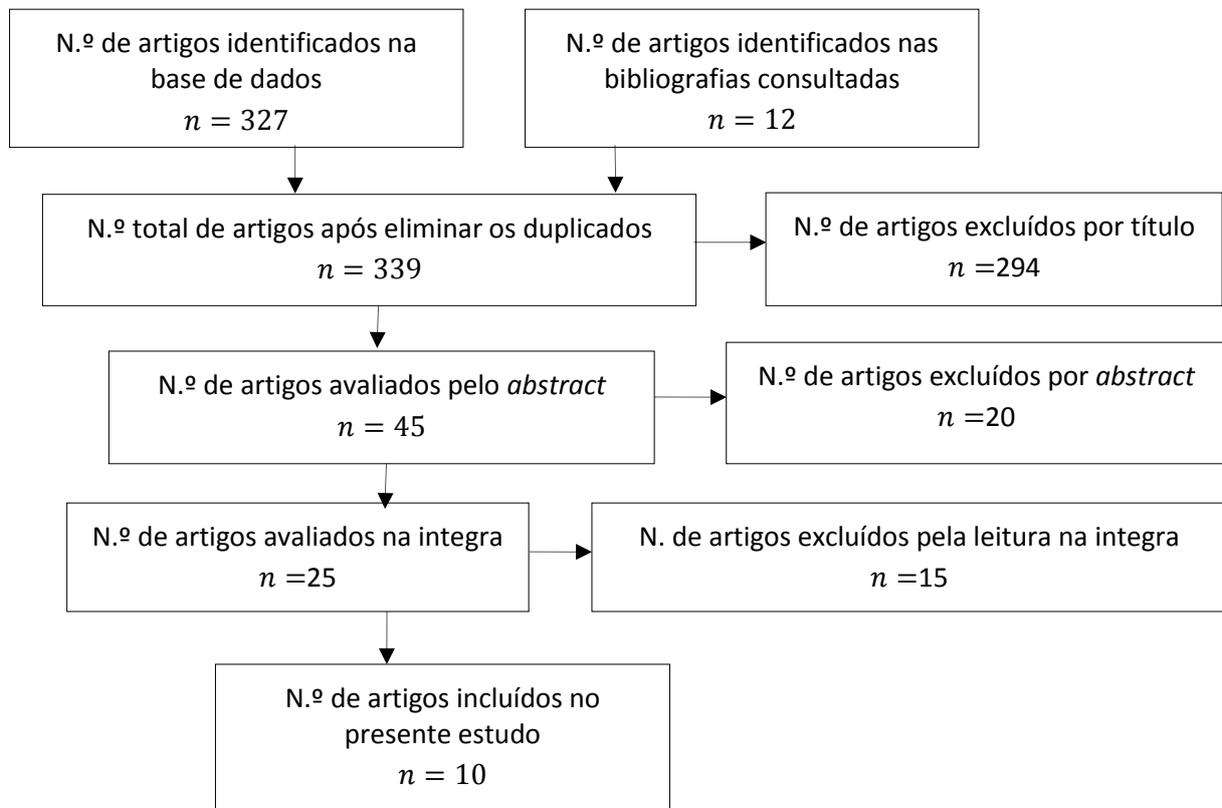


Figura 1. Fluxograma com as fases da revisão sistemática PRISMA.

Na Tabela 1 está apresentada uma descrição dos artigos incluídos, com base nos seguintes aspectos: autores e ano de publicação, tipo de estudo, idade e tamanho da amostra em estudo, critérios de exclusão utilizados no artigo e o respetivo objetivo primário.

Tabela 1. Descrição dos artigos incluídos.

Autor, ref, ano e País publicação	Tipo de estudo	Descrição da amostra				Objetivo primário
		Idade de avaliação	PTs em estudo (N°)	Casos controlo (N°)	Crítérios de exclusão	
Woythaler et al ³² (2011) USA	Estudo de coorte longitudinal	24 M	1200	6300	Anomalias congénitas e cegueira.	Comparar o desenvolvimento mental e psicomotor de PTs com RN de termo aos 24 meses.
Woythaler et al ³³ (2015) USA	Estudo de coorte longitudinal	6 A	950	4900	Anomalias congénitas que impossibilitam a realização dos testes, cegueira e surdez.	Comparar o neurodesenvolvimento dos PTs com RNs de termo aos 6 anos e avaliar a evolução do neurodesenvolvimento dos PTs desde os 24 meses até à idade escolar.
Brumbaugh et al ³⁴ (2014) USA	Estudo prospetivo de coorte	4 A	39	44	Doença neurológica, cardiopatia congénita cianótica, neoplasia ou transplante. RNs de termo admitidos na UCI.	Avaliar o desempenho dos PTs em funções executivas específicas comparativamente com os RNs de termo aos 4 anos.
Nepomnyaschy et al ³⁵ (2011) USA	Estudo de coorte longitudinal	2 A 4 A	400	5050	Gêmeos e permanência no hospital após o parto superiores a 3 dias. Anomalias congénitas, idade gestacional desconhecida.	Comparar o desempenho dos PTs nos domínios cognitivo, motor e comportamental relativamente aos RNs de termo, aos 2 e 4 anos.
Lipkind et al ³⁶ (2012) USA	Estudo retrospectivo	3.º ano escolar	13207	199599	Crianças que saíram de Nova Iorque antes da idade escolar ou não nascidas em Nova Iorque. Crianças que frequentam escolas privadas e ensino em casa.	Comparar os resultados escolares de PTs em relação a RNs de termo, ao nível do 3.º ano de escolaridade, com o objetivo de avaliar a existência de sequelas cognitivas de um parto prematuro.
Talge et al ³⁷ (2010) USA	Estudo prospetivo longitudinal	6 A	168	469	Gêmeos, crianças com danos neurológicos graves e com falta de informação para o estudo.	Avaliar se os PTs são mais suscetíveis de desenvolver problemas cognitivos, sociais e emocionais, relativamente

Autor, ref, ano e País publicação	Tipo de estudo	Descrição da amostra			Critérios de exclusão	Objetivo primário
		Idade de avaliação	PTs em estudo (N°)	Casos controle (N°)		
Morse et al ³⁸ (2009) USA		Até aos 5 A	7152	152661	Permanência no hospital >3 dias pós-parto, transferência para outro hospital depois do nascimento. Gémeos, anomalias congénitas e casos com falta de informação para o estudo.	Comparar a aprendizagem escolar dos PTs com os RNs de termo, em idade pré-escolar.
Harris et al ³⁹ (2013) USA	Estudo prospetivos de coorte	Dos 5 A até aos 19 A ou até terminar a escola	256	4419		Comparar a incidência cumulativa do défice de atenção/hiperatividade (ADHD) com as alterações na aprendizagem (<i>learning disorders</i> - LD) dos PTs com os RNs de termo.
Gurka et al ⁴⁰ (2012) USA	Estudo prospetivo de coorte	Dos 4 A aos 15 A	53	1245	Estadia no hospital >7 dias, recém nascidos de mães toxicodependentes ou com abuso de álcool, cromossomopatias, anomalias congénitas, paralisia cerebral, infeção congénita, doença metabólica genética	Comparar os resultados de PTs com RNs de termo nos domínios cognitivo, social, emocional, comportamental e sucesso académico, desde os 4 anos aos 15 anos.
Lahti et al ⁴¹ (2014) Finland	Estudo de coorte	19 A aos 76,6 A (idade média do 1.º diagnóstico de 43,4 A)	644	1221	Indivíduos com informações do nascimento imprecisas ou em falta	Avaliar se a prematuridade tardia acarreta riscos superiores de alterações neurológicas ao longo da idade adulta.

Os resultados dos artigos foram analisados de forma a avaliar o desempenho dos PTs, relativamente aos RNs de termo, nas áreas da capacidade cognitiva, aprendizagem escolar e dos problemas de comportamento. A tabela 2 apresenta uma síntese destes resultados.

Tabela 2. Descrição sumária dos resultados dos artigos selecionados.

Autor e ano de publicação	Idade	Área em estudo / medidas	Resultados	95% IC	P
Woythaler et al ³² (2011)	24M	<u>CAPACIDADE COGNITIVA:</u>			
		MDI <70 (atraso grave)*	aOR: 1,52	1,26 a 1,82	0,0001
		MDI 70-84 (atraso moderado)*	aOR: 1,43	1,22 a 1,67	sig.
		PDI <70 (atraso grave)*	aOR: 1,56	1,30 a 1,89	0,0001
		PDI 70-84 (atraso moderado)*	aOR: 1,58	1,37 a 1,83	sig.
Woythaler et al ³³ (2015)	6A	<u>CAPACIDADE COGNITIVA:</u>			
		TSRS <5% (atraso significativo)*	aOR: 1,52	1,06 a 2,18	0,0215
		Leitura	aOR: 1,76	1,21 a 2,58	0,0035
		Valor preditivo positivo de um PT ter um MDI < 70 aos 24 M e um TSRS < 5% aos 6 anos	14,4%		
		Valor preditivo negativo de um PT ter um MDI > 70 aos 24 M e um TSRS > 5% aos 6 anos	88,9%		
Brumbaugh et al ³⁴ (2014)	4A	<u>CAPACIDADE COGNITIVA:</u>			
		QI*	Student <i>t</i> test: -		não sig
		BRIEF-T*	Student <i>t</i> test: -		não sig
		Controlo da inibição verbal	Student <i>t</i> test: -1,40		0,002
		Controlo da Inibição motora	Student <i>t</i> test: -		não sig
		Memória verbal a curto prazo	Student <i>t</i> test: -2,67		0,01
		Memória espacial a curto prazo	Student <i>t</i> test: -		não sig
		Controlo inibitório numa situação motivacional	Student <i>t</i> test: -		não sig
		Inibição da resposta	Student <i>t</i> test: -		não sig
		Atenção sustentada	Student <i>t</i> test: 1,99		0,05
		Set shifting*:			
		- cor e forma	Student <i>t</i> test: -		não sig
- bordos	Student <i>t</i> test: -		não sig		
Nepomnyaschy et al ³⁵ (2011)	2 A	<u>CAPACIDADE COGNITIVA:</u>			
		<u>Resultados dos testes realizados</u>			
		<i>Bayley mental score</i> *	aOLS: -	-	não sig
		Vocabulário	aOLS: -	-	não sig
		Uso da linguagem	aOLS: -0,25	-0,47 a - 0,03	< 0,05
		<i>Bayley motor score</i> *	aOLS: -	-	não sig
		<i>Secure attachment</i> *	aOLS: -	-	não sig
	<i>Dependent attachment</i> *	aOLS: -	-	não sig	
	4 A	Literacia	aOLS: -	-	não sig
		Perceção da linguagem	aOLS: -	-	não sig
		Capacidade de expressão	aOLS: -	-	não sig
		Matemática	aOLS: -0,99	-1,78 a - 0,19	0,05
		Conhecimento das cores	aOLS: -	-	não sig
		Vocabulário	aOLS: -	-	não sig
Uso da linguagem		aOLS: -	-	não sig	
Motricidade grossa	aOLS: -	-	não sig		

Autor e ano de publicação	Idade	Área em estudo / medidas	Resultados	95% IC	P
		Motricidade fina	aOLS: -	-	não sig
		Construção com blocos	aOLS: -	-	não sig
		<u>Resultados \geq 1 SD abaixo da média</u>			
	2 A	<i>Bayley mental score*</i>	aOR: -	-	não sig
		Vocabulário	aOR: -	-	não sig
		Uso da linguagem	aOR: -	-	não sig
		<i>Bayley motor score*</i>	aOR: -	-	não sig
		<i>Secure attachment*</i>	aOR: -	-	não sig
		<i>Dependent attachment*</i>	aOR: -	-	não sig
	4A	Literacia	aOR: -	-	não sig
		Percepção da linguagem	aOR: -	-	não sig
		Capacidade de expressão	aOR: -	-	não sig
		Matemática	aOR: -	-	não sig
		Conhecimento das cores	aOR: -	-	não sig
		Vocabulário	aOR: 1,33	0,00 a 1,77	< 0,05
		Uso da linguagem	aOR: -	-	não sig
		Motricidade grossa	aOR: -	-	não sig
		Motricidade fina	aOR: -	-	não sig
		Construção com blocos	aOR: -	-	não sig
		<u>COMPORTEAMENTO:</u>			
		<u>Resultados dos testes realizados</u>			
	2A	Competências emocionais e sociais	aOLS: -	-	não sig
	4A	Competência emocional e social	aOLS: -	-	não sig
		<u>Resultados \geq 1 SD abaixo da média</u>			
	2A	Competência emocional e social	aOR: -	-	não sig
	4A	Competência emocional e social	aOR: -	-	não sig
Talge et al ³⁷ (2010)	6A	<u>CAPACIDADE COGNITIVA:</u>			
		Análises Contínuas:			
		FSIQ*	aOLS: -	-	não sig
		VIQ*	aOLS: -	-	não sig
		PIQ*	aOLS: -	-	não sig
		Análises Categóricas:			
		FSIQ* < 1 SD	aOR: 2,35	1,20 a 4,61	< 0,05
		FSIQ* > 1 SD	aOR: -	-	não sig
		VIQ* < 1 SD	aOR: -	-	não sig
		VIQ* > 1 SD	aOR: -	-	não sig
		PIQ* < 1 SD	aOR: 2,04	1,09 a 3,82	< 0,05
		PIQ* > 1 SD	aOR: -	-	não sig
		<u>COMPORTEAMENTO:</u>			
		Analises Contínuas:			
		Problemas de internalização	aOLS: 3,77	1,56 a 6,00	< 0,05
		Problemas de externalização	aOLS: 2,08	0,02 a 4,14	< 0,05
		Problemas de atenção	aOLS: 2,37	0,48 a 4,27	< 0,05
		Analise Categórica:			

Autor e ano de publicação	Idade	Área em estudo / medidas	Resultados	95% IC	P
		Problemas de internalização	aOR: 2,35	1,28 a 4,32	< 0,05
		Problemas de externalização	aOR: -	-	não sig
		Problemas de atenção	aOR: 1,76	1,04 a 3,00	< 0,05
Morse et al ³⁸ (2009)		<u>APRENDIZAGEM ESCOLAR:</u>			
	3A	Incapacidade no infântário	aRR: 1,13	1,08 a 1,19	sig.
	4A	Incapacidade no infântário	aRR: 1,10	1,05 a 1,14	sig.
	4A	Não apto para a iniciar escola	aRR: 1,04	1,00 a 1,09	lim.
	5A	Necessidade de educação especial	aRR: 1,10	1,07 a 1,13	sig.
	5A	Retenção na pré-escola	aRR: 1,11	1,07 a 1,15	sig.
	5A	Suspensão da pré-escola	aRR: 1,19	1,10 a 1,29	sig.
Lipkind et al ³⁶ (2012)	3.º ano escolar	<u>APRENDIZAGEM ESCOLAR:</u>			
		Necessidades educativas especiais	aOR: 1,34	1,29 a 1,40	sig.
		Teste de Matemática	aSD%: -6,7	-8,4 a - 5,1	< 0,001
		ELA teste*	aSD%: -4,0	-5,7 a - 2,3	< 0,001
Harris et al ³⁹ (2013)	Dos 5 A até aos 19 A ou até termin ar a escola	<u>COMPORTEAMENTO:</u>			
		Défice de atenção/Hiperatividade	aHR: -	-	não sig
		<u>APRENDIZAGEM ESCOLAR:</u>			
		Incapacidades na leitura	aHR: -	-	não sig
		Incapacidade na escrita	aHR: -	-	não sig
		Incapacidade na matemática	aHR: -	-	não sig
Gurka et al ⁴⁰ (2012)	Dos 4 A aos 15 A	<u>CAPACIDADE COGNITIVA:</u>			
		Domínio Cognitivo	aRR: -	-	não sig
		<u>COMPORTEAMENTO:</u>			
		Comportamento/emoção	aRR: -	-	não sig
		Competências sociais	aRR: -	-	não sig
		Competências relacionais	aRR: -	-	não sig
		<u>APRENDIZAGEM ESCOLAR:</u>			
		1-Discurso/linguagem	-	-	0,03
		2-Educação especial	-	-	não sig
		3-Serviços sociais da escola	-	-	não sig
Lahti et al ⁴¹ (2014)	19 A aos 76,6 A (idade média do 1.º dia gnóstico de 43,4 A)	<u>CAPACIDADE COGNITIVA:</u>			
		<u>Todos os participantes:</u>			
		Perturbação mental	aHR: -	-	não sig
		Uso de substâncias	aHR: -	-	não sig
		Transtorno (perturbação) psicótica	aHR: -	-	não sig
		Perturbação do humor	aHR: -	-	não sig
		Perturbação de ansiedade	aHR: -	-	não sig
		Distúrbio da personalidade	aHR: -	-	não sig
		Suicídio	aHR: -	-	não sig
		Tentativa de suicídio	aHR: -	-	não sig

Autor e ano de publicação	Idade	Área em estudo / medidas	Resultados	95% IC	P
		<u>Sexo Masculino:</u>			
		Perturbação mental	aHR: -	-	não sig
		Uso de substâncias	aHR: -	-	não sig
		Transtorno (perturbação) psicótica	aHR: -	-	não sig
		Perturbação do humor	aHR: -	-	não sig
		Perturbação de ansiedade	aHR: -	-	não sig
		Distúrbio da personalidade	aHR: -	-	não sig
		Suicídio	aHR: 2.01	1,03 a 3,90	0,03
		Tentativa de suicídio	aHR: -	-	não sig
		<u>Sexo Feminino:</u>			
		Perturbação mental	aHR: -	-	não sig
		Uso de substâncias	aHR: -	-	não sig
		Transtorno (perturbação) psicótica	aHR: -	-	não sig
		Perturbação do humor	aHR: -	-	não sig
		Perturbação de ansiedade	aHR: -	-	não sig
		Distúrbio da personalidade	aHR: -	-	não sig
		Suicídio	aHR: -	-	não sig
		Tentativa de suicídio	aHR: -	-	não sig

IC – intervalo de confiança

aOR – *Odds ratio* ajustada

aRR – risco relativo ajustado

aOLS – diferença entre as médias ajustadas dos testes dos PTs e dos RNs de termo.

aHR – hazard ratio ajustada (taxa de risco)

aSD% - percentagem do desvio padrão ajustado

P – valor P, que indica a significância estatística dos testes (sig. – significativo)

* - Consultar Anexo 2

Capacidade Cognitiva

A capacidade cognitiva dos RNs de termo e dos PTs foi avaliada em sete dos artigos estudados. Woythaler et al ³² (2011) avaliaram o desenvolvimento mental e psicomotor de crianças num estudo longitudinal nacional, aos dois anos de idade, determinando o valor do índice de desenvolvimento mental (MDI) (Anexo 2) e o índice de desenvolvimento psicomotor (PDI) (Anexo 2). De acordo com os resultados, os PTs apresentam maior probabilidade de perturbação do desenvolvimento mental grave (52%) e de moderado (43%). Apresentam, ainda, risco acrescido de desenvolverem défices graves no desenvolvimento psicomotor (56%) e moderados (58%). Woythaler et al ³³ (2015) recorrendo ao mesmo estudo nacional, determinaram, aos seis anos, o *Total School Readiness Score* (TSRS) (Anexo 2), que resulta de avaliações da leitura, matemática e do discurso, realizadas durante a pré-escola. Nesta avaliação, os PTs apresentam um risco superior em 52% de pontuarem abaixo de 5% no TSRS e um risco superior em 76% de sofrerem alterações na leitura. Individualmente, no discurso e na matemática não foram obtidas diferenças significativas. Foram, ainda, determinados valores preditivos positivos (VPP) e negativos (VPN) dos resultados de MDI aos 24 meses, para antecipar o desempenho na idade pré-escolar dos PTs comparativamente aos RNs de termo. O VPP de uma criança ter um MDI<70 aos 24 meses e um TSRS <5% aos seis anos é de 14.4%. Por outro lado, o VPN de uma criança ter um MDI<70 aos 24 meses e um TSRS<5% aos 6 anos é de 88.9%. Brumbaugh et al estudaram o quociente de inteligência verbal (QIV) (Anexo 2) de crianças aos quatro anos e o desempenho em funções executivas. Apenas se verificaram alterações significativas no controlo da inibição verbal e na memória verbal a curto prazo dos PTs em relação aos RNs de termo.

Nepomnyaschy et al ³⁵ avaliaram um conjunto de parâmetros cognitivos, em crianças dos dois e quatro anos. Concluíram que, aos dois anos, apenas a linguagem revelou valores distintos entre RNs de termo e PTs, apresentando estes últimos resultados inferiores (OLS: -0,25). Aos

quatro anos, somente os parâmetros literacia e matemática tiveram alterações valorizáveis (OLS: -1,15 e OLS: -0,99, respetivamente). Simultaneamente, foi comparada a probabilidade dos resultados dos PTs estarem pelo menos um desvio padrão abaixo da média, relativamente aos RNs de termo. Apenas se verificou diferença significativa no vocabulário aos quatro anos, sendo os PTs mais suscetíveis de evidenciarem problemas (33%).

Talge et al ³⁷ estudaram a capacidade cognitiva das crianças aos seis anos, através do valor do FSIQ (escala global do QI), do VIQ (QI verbal) e do PIQ (QI de realização) (Anexo 2). Verificou-se que os PTs têm uma probabilidade mais elevada de apresentarem um resultado de FSIQ, VIQ e PIQ inferior à média em um desvio padrão (2,35; 1,24 e 1,76 vezes, respetivamente).

Gurka et al ⁴⁰ quando avaliaram o desenvolvimento cognitivo em indivíduos dos 4 aos 15 anos, não obtiveram resultados com diferenças significativas.

Por último, Lahti et al ⁴¹ refletiram sobre indivíduos adultos com idades compreendidas entre os 19 e os 76,6 anos. Foram realizados testes cognitivos em homens e mulheres, tendo – se verificado apenas uma maior taxa de suicídio nos adultos com antecedentes de prematuridade no sexo masculino (aHR: 2,01).

Comportamento

Em relação aos quatro artigos que abordaram a análise do comportamento, apenas um evidenciou diferenças significativas, entre os dois grupos de crianças. Neste artigo, Talge et al³⁷, utilizaram uma amostra obtida a partir de um estudo longitudinal, no qual foram selecionados pares de RNs de termo e PTs com seis anos de idade. A análise comportamental foi obtida pelos professores através da resposta ao *Children's Behaviour Checklist – Teacher Report Form*. Foi comparada a prevalência de comportamentos de internalização (ansiedade, depressão e queixas somáticas), comportamentos de externalização (agressão e delinquência) e problemas de atenção (défice de atenção e hiperatividade). Verificou-se que os professores atribuíram aos PTs, médias mais elevadas dos problemas referidos. Em simultâneo, estas crianças têm um maior risco de apresentarem problemas clinicamente significativos nos domínios da internalização (aOR: 2,35) e da atenção (aOR:1,36). Gurka et al⁴⁰ avaliaram, através dos pais, o comportamento de externalização, de internalização e de agressividade, bem como problemas emocionais como a ansiedade e a depressão de indivíduos dos 4 aos 15 anos, não tendo encontrado diferenças significativas. Neste artigo, os professores avaliaram as competências sociais e relacionais, também sem diferenças significativas. As competências emocionais e sociais foram também abordadas por Nepomnyaschy et al³⁵, em crianças aos dois e quatro anos sem alterações significativas. Por último, Harris et al³⁹ não evidenciaram diferença na prevalência de défice de atenção/hiperatividade nos dois grupos de crianças durante a idade escolar.

Aprendizagem escolar

A aprendizagem escolar dos RNs de termo e dos PTs foi abordada em quatro dos artigos avaliados. Morse et al ³⁸, estudaram o desempenho escolar de crianças dos três aos cinco anos no infantário e na pré-escola. Os PTs apresentaram maior taxa de dificuldades de aprendizagem no infantário, aos três e quatro anos (13 e 10%, respetivamente). Aos cinco anos, os PTs evidenciaram também, maior risco de necessidade de educação especial (10%), bem como de retenção na pré-escola (11%). O valor mais significativo obtido remete para a suspensão (código disciplinar indicando a remoção temporária de um aluno do programa escolar não superior a 10 dias) da pré-escola aos cinco anos, tendo os PTs um risco 19 vezes superior em relação aos RNs de termo. Lipkind et al ³⁶ avaliaram o desempenho no terceiro ano de escolaridade dos RNs de termo e dos PTs, através de um teste de matemática e do teste *English Language Arts (ELA)* (Anexo 2), tendo os PTs apresentado resultados mais baixos que as crianças RNs de termo. Observou-se ainda, que os PTs evidenciaram um risco de 30% mais elevado de necessitar de educação especial que os RN de termo. Num estudo que incluiu indivíduos durante a frequência escolar, dos 5 aos 19 anos, Harris et al ³⁹ avaliaram as alterações na leitura, escrita e matemática, não tendo obtido resultados com diferença significativa. Por fim, Gurka et al ⁴⁰, recorrendo a informações providenciadas pelos serviços sociais escolares, detetaram mais dificuldades no discurso dos PTs em relação aos RNs de termo. No entanto, não encontraram necessidade acrescida de educação especial e do apoio dos serviços sociais da escola nos PTs.

É de salientar que praticamente na totalidade dos artigos analisados foi observada que a prematuridade tardia está mais associada a crianças provenientes de estratos sociais mais baixos, terem uma língua materna diferente do inglês, mães de raça negra e com reduzidas habilitações literárias.

Discussão

A presente revisão sistemática teve como objetivo avaliar o desenvolvimento a longo prazo dos PTs nas áreas do desenvolvimento cognitivo, comportamento e desempenho escolar.

Foram analisados detalhadamente os 10 estudos que cumpriam as regras de inclusão, tendo a maioria revelado algum tipo das alterações a longo prazo que nos propusemos a avaliar.

Estas alterações a longo prazo têm sido explicadas sobretudo pela ausência de um completo desenvolvimento cerebral em crianças cujo nascimento ocorreu antes do termo. Na verdade, existe um período crítico do crescimento e desenvolvimento cerebral que ocorre na fase final da gestação e que é fulcral para a formação das estruturas e vias neuronais. O peso do cérebro do PT às 34 semanas corresponde apenas a 65% do peso do cérebro do RN de termo ⁴, e às 36 semanas a 80% do peso total do cérebro do termo ⁵. De facto, imagens de ressonância magnética demonstram que o volume cerebral cresce linearmente ao longo da idade gestacional ⁵⁷. No início da gestação, predomina a substância branca desmielinizada que progressivamente se torna mielinizada durante a fase final da gestação ⁴. A substância cinzenta aumenta de volume durante toda a gestação, havendo um rápido aumento entre as 34 e as 40 semanas, dada a diferenciação neuronal que ocorre neste período ⁵⁷. Assim, o período gestacional entre as 34 e as 40 semanas revela-se fundamental para o completo desenvolvimento cerebral tendo em conta o aumento das substâncias cinzenta e branca mielinizada. Admitindo a imaturidade e vulnerabilidade do cérebro do PT às 34 semanas será justificável a sua maior predisposição para as alterações neuronais, responsáveis pelas dificuldades cognitivas, comportamentais e escolares a longo prazo.

Foi já referido que os PTs, quando comparados aos RNs de termo, estão sujeitos a um espectro mais alargado de problemas neonatais como hipotermia, SDR, hipoglicemia, icterícia, problemas imunológicos, maior suscetibilidade a infeções, bem como dificuldade na amamentação ⁵⁴. Os PTs também apresentam um risco superior de admissão a unidade de

cuidados intensivos e maiores taxas de mortalidade e morbidade^{55,56}. Acredita-se que todas estas alterações poderão estar relacionadas com o desenvolvimento cerebral imaturo, o que poderá também estar na origem das alterações tardias.

Para além dos problemas no pós parto, diversos artigos evidenciam que os aspetos socioeconómicos das famílias das crianças e o grau de escolaridade da mãe poderão influenciar o desenvolvimento da criança.

A maioria dos artigos revistos sugerem que as principais diferenças cognitivas e de desempenho escolar, entre os PTs e os RNs de termo, se verificam até aos primeiros anos da escolaridade, nomeadamente Talge et al³⁷, até aos seis anos de idade, Morse et al³⁸, dos 3 aos 5 anos, e Lipkind et al³⁶, no terceiro ano de escolaridade. Woythaler et al^{33,32}, ao estudarem o desenvolvimento cognitivo de crianças da mesma base de dados aos 24 meses e aos 6 anos, verificaram que a maioria dos PTs apresenta melhorias nos seus resultados. Este estudo demonstrou a baixa probabilidade de um PT com perturbação do desenvolvimento grave aos 24 meses, manter o atraso cognitivo aos 6 anos (14.4%). Adicionalmente, os PTs sem défices mentais graves aos 24 meses tinham uma excelente probabilidade de não demonstrarem atrasos aos 6 anos (88.9%). Os autores especularam que as crianças que tinham piores resultados aos 24 meses, e um bom *outcome* aos 6 anos foram identificadas pelos serviços sociais e tiveram apoios que melhoraram o seu desenvolvimento; aquelas que continuaram com dificuldades aos 6 anos tinham mais probabilidade de serem oriundas de estratos sociais mais empobrecidos, terem uma língua materna diferente do inglês, mães de raça negra e com reduzidas habilitações literárias. Este facto vem de encontro ao que a maioria dos autores advoga, ou seja, a primordial importância do acompanhamento da criança e da necessidade de articular serviços sociais com medidas de apoio consistentes com vista a melhoria das suas capacidades académicas.

Relativamente ao comportamento, Talge et al ³⁷ detetaram problemas de internalização, externalização e atenção em PTs aos 6 anos de idade, os quais não foram detetados por Harris et al ³⁹ e Gurka et al ⁴⁰ em idades mais avançadas. Embora poucos artigos se refiram a este parâmetro, podemos colocar a hipótese de uma possível atenuação das alterações nas faixas etárias mais elevadas.

Dos artigos incluídos, apenas Lahti et al ⁴¹ estudaram uma amostra de indivíduos adultos com idades compreendidas entre os 19 e os 76,6 anos. Foram analisados os seguintes parâmetros: possível perturbação mental, uso de substâncias, transtorno psicótico, perturbação do humor e de ansiedade, distúrbio da personalidade, suicídio e tentativa do mesmo, tendo-se verificado apenas uma maior taxa de suicídio dos PTs do sexo masculino em relação ao RN de termo.

Cinco artigos^{46,53,45,44,43} foram excluídos por separarem os RNs de termo em dois grupos, *early term* (37 a 38 semanas) e *full term* (39 a 41 semanas), não respeitando assim os critérios de inclusão (Anexo 1). No entanto, salienta-se a importância de referenciar estes artigos, pelo facto de avaliarem o neurodesenvolvimento em vários estádios da prematuridade, inclusive as mesmas semanas de gestação que esta revisão sistemática, o que poderia trazer informação relevante sobre esta temática. Pelo facto de estes trabalhos se apoiarem numa grande base populacional e de demonstrarem atrasos nas áreas da capacidade cognitiva, comportamento e aprendizagem escolar dos PTs, os seus resultados poderiam reforçar o facto deste grupo estar mais sujeito a alterações tardias.

A heterogeneidade dos estudos, com diferentes metodologias e critérios de inclusão é a principal limitação deste trabalho. Vários dos artigos revistos apresentam como critério de exclusão indivíduos admitidos à UCI, ao passo que outros não excluem partos com complicações e avaliam todos os PTs num único grupo. Seria interessante, no futuro, a realização de estudos prospetivos em que se avaliassem grupos nosológicos semelhantes, ou seja, estudos em que se comparem RNs de termo com PTs sem complicações e estudos com

RNs de termo e PTs com complicações e avaliem a influência quer das morbilidades neonatais quer das condições ambientais. A maioria dos estudos existente nesta área avaliam crianças e adolescentes, sendo a idade adulta alvo de pouca atenção. Seria proveitoso, que trabalhos futuros se debruçassem sobre estas faixas etárias, para assim se compreender a persistência destes problemas na idade adulta.

O ponto forte deste trabalho é utilizar uma estratégia de pesquisa rigorosa avaliando todos os trabalhos que foram encontrados de acordo com a metodologia definida. Contudo, após a seleção, de acordo com os critérios de elegibilidade e as exclusões aplicados, apenas 10 trabalhos ficaram para a análise exaustiva.

A presente revisão evidencia que de facto o grupo de PTs tardios merece a nossa atenção. Apresentam mais problemas no desenvolvimento cognitivo, comportamental e escolar, sobretudo nas fases iniciais da vida, que podem ser minimizados se estas crianças forem identificadas precocemente e houver um maior acompanhamento dos médicos/professores e pais. É conhecido que o desenvolvimento do cérebro é um processo dinâmico que persiste mesmo após a gestação e, por isso, um bom sistema educativo e estratégias de apoio adequado para a correta intervenção, serão de preconizar. O investimento nas famílias mais carenciadas com adequada inter-ação pais-crianças e intervenção orientada poderão igualmente ter um grande contributo para a otimização do neurodesenvolvimento dos PTs.

Agradecimentos

A realização deste trabalho contou com importantes apoios e incentivos, sem os quais não seria uma realidade e aos quais estarei eternamente grata.

À Dra Adelaide Taborda, pelo ajuda na escolha do tema, por todas as palavras de incentivo e sobretudo pela orientação e total disponibilidade em todo o percurso evolutivo do trabalho.

À Professora Doutora Guiomar Oliveira pelo enorme empréstimo do seu grande profissionalismo e rigor.

Aos meus amigos pela amizade e companheirismo

Um agradecimento muito especial aos meus pais pela força e apoio incondicional que sempre tiveram comigo, ao meu irmão sempre crítico e com ajudas fundamentais, e à minha irmã, pela colaboração preciosa e incentivo constante durante todo o processo.

Obrigada a todos!

Bibliografia

1. Gyamfi-Bannerman, C. Obstetric decision-making and the late and moderately preterm infant. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 17, 132–137 (2012).
2. Davidoff, M. J. *et al.* Changes in the gestational age distribution among U.S. singleton births: Impact on rates of late preterm birth, 1992 to 2002. *Semin. Perinatol.* 30, 8–15 (2006).
3. Martin, J. a *et al.* Births : Final Data for 2006. *Natl. Vital Stat. Rep.* 57, 1–104 (2009).
4. Mally, P. V., Bailey, S. & Hendricks-Muoz, K. D. Clinical issues in the management of late preterm infants. *Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health Care* 40, 218–233 (2010).
5. Kinney, H. C. The Near-Term (Late Preterm) Human Brain and Risk for Periventricular Leukomalacia: A Review. *Semin. Perinatol.* 30, 81–88 (2006).
6. Hüppi, P. S. *et al.* Quantitative magnetic resonance imaging of brain development in premature and mature newborns. *Ann. Neurol.* 43, 224–235 (1998).
7. Vohr, B. Long-Term Outcomes of Moderately Preterm, Late Preterm, and Early Term Infants. *Clin. Perinatol.* 40, 739–751 (2013).
8. Shapiro-Mendoza, C. K. *et al.* Effect of Late-Preterm Birth and Maternal Medical Conditions on Newborn Morbidity Risk. *Pediatrics* 121, e223–e232 (2008).
9. Tomashek, K. M., Shapiro-Mendoza, C. K., Davidoff, M. J. & Petrini, J. R. Differences in Mortality between Late-Preterm and Term Singleton Infants in the United States, 1995–2002. *J. Pediatr.* 151, 450–456.e1 (2007).
10. Raju, T. N. K., Higgins, R. D., Stark, A. R. & Leveno, K. J. Summary of the Workshop Sponsored by the National Institute of Child Health Optimizing Care and Outcome for Late-Preterm (Near-Term) Infants : A Summary of the Workshop Sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics* 118, 1207–1214 (2006).

11. Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G. & Grp, P. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement (Reprinted from *Annals of Internal Medicine*). *Phys. Ther.* 89, 873–880 (2009).
12. Reuner, G., Weinschenk, A., Pauen, S. & Pietz, J. Cognitive development in 7- to 24-month-old extremely/very-to-moderately/late preterm and full-term born infants: The mediating role of focused attention. *Child Neuropsychol.* 1–17 (2014). doi:10.1080/09297049.2014.899571
13. Romeo, D. M. *et al.* Neurological examination of late-preterm infants at term age. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 15, 353–360 (2011).
14. Schonhaut, L., Armijo, I. & Perez, M. Gestational age and developmental risk in moderately and late preterm and early term infants. *Pediatrics* 135, e835-41 (2015).
15. Stålnacke, J., Lundequist, A., Böhm, B., Forssberg, H. & Smedler, A.-C. Individual cognitive patterns and developmental trajectories after preterm birth. *Child Neuropsychol.* 7049, 1–20 (2015).
16. Pitcher, J. B. *et al.* Physiological evidence consistent with reduced neuroplasticity in human adolescents born preterm. *J Neurosci* 32, 16410–16416 (2012).
17. Potijk, M. R., de Winter, A. F., Bos, A. F., Kerstjens, J. M. & Reijneveld, S. A. Co-occurrence of developmental and behavioural problems in moderate to late preterm-born children. *Arch. Dis. Child.* archdischild-2015-308958 (2015). doi:10.1136/archdischild-2015-308958
18. Guy, A. *et al.* Infants born late/moderately preterm are at increased risk for a positive autism screen at 2 years of age. *J. Pediatr.* 166, 269–275.e3 (2015).
19. Peacock, P. J., Henderson, J., Odd, D. & Emond, A. Early school attainment in late-preterm infants. *Arch. Dis. Child.* 97, 118–20 (2012).
20. Odd, D. E., Emond, A. & Whitelaw, A. Long-term cognitive outcomes of infants born

- moderately and late preterm. *Dev. Med. Child Neurol.* 54, 704–709 (2012).
21. Johnson, S. *et al.* Early emergence of delayed social competence in infants born late and moderately preterm. *J. Dev. Behav. Pediatr.* 36, 690–699 (2015).
 22. Voigt, B., Pietz, J., Pauen, S., Kliegel, M. & Reuner, G. Cognitive development in very vs. moderately to late preterm and full-term children: Can effortful control account for group differences in toddlerhood? *Early Hum. Dev.* 88, 307–313 (2012).
 23. Pitcher, J. B. *et al.* Reduced corticomotor excitability and motor skills development in children born preterm. *J. Physiol.* 590, 5827–44 (2012).
 24. Romeo, D. M. *et al.* Longitudinal cognitive assessment in healthy late preterm infants. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 16, 243–247 (2012).
 25. Johnson, S. *et al.* Neurodevelopmental outcomes following late and moderate prematurity: a population-based cohort study. *Arch. Dis. Child. - Fetal Neonatal Ed.* 100, F301–F308 (2015).
 26. Eryigit-Madzwamuse, S. & Wolke, D. Attention problems in relation to gestational age at birth and smallness for gestational age. *Early Hum. Dev.* 91, 131–138 (2015).
 27. Ekeus, C., Lindström, K., Lindblad, F., Rasmussen, F. & Hjern, A. Preterm birth, social disadvantage, and cognitive competence in Swedish 18- to 19-year-old men. *Pediatrics* 125, e67-73 (2010).
 28. Marrocchella, S. *et al.* Late preterm births: a retrospective analysis of the morbidity risk stratified for gestational age. *Springerplus* 3, 114 (2014).
 29. Joo, J. W., Choi, J. Y., Rha, D. W., Kwak, E. H. & Park, E. S. Neuropsychological outcomes of preterm birth in children with no major neurodevelopmental impairments in early life. *Ann. Rehabil. Med.* 39, 676–685 (2015).
 30. Ferrari, F. *et al.* Preterm birth and developmental problems in the preschool age. Part I: minor motor problems. *J. Matern. Neonatal Med.* 25, 2154–2159 (2012).

31. Shah, P. E., Robbins, N., Coelho, R. B. & Poehlmann, J. The paradox of prematurity: The behavioral vulnerability of late preterm infants and the cognitive susceptibility of very preterm infants at 36 months post-term. *Infant Behav. Dev.* 36, 50–62 (2013).
32. Woythaler, M., McCormick, M. & Smith, V. Late Preterm Infants Have Worse 24-Month Neurodevelopmental Outcome Than Term Infants. *Pediatrics* 127, e622–e629 (2011).
33. Woythaler, M., McCormick, M. C., Mao, W.-Y. & Smith, V. C. Late Preterm Infants and Neurodevelopmental Outcomes at Kindergarten. *Pediatrics* 136, 424–31 (2015).
34. Brumbaugh, J., Hodel, A. & Thomas, K. The Impact of Late Preterm Birth on Executive Function at Preschool Age. *Am. J. Perinatol.* 31, 305–314 (2013).
35. Nepomnyaschy, L., Hegyi, T., Ostfeld, B. M. & Reichman, N. E. Developmental outcomes of late-preterm infants at 2 and 4 years. *Matern. Child Health J.* 16, 1612–1624 (2012).
36. Lipkind, H. S., Slopen, M. E., Pfeiffer, M. R. & McVeigh, K. H. School-age outcomes of late preterm infants in New York City. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 206, 222.e1-222.e6 (2012).
37. Talge, N. M. *et al.* Late-preterm birth and its association with cognitive and socioemotional outcomes at 6 years of age. *Pediatrics* 126, 1124–1131 (2010).
38. Morse, S. B., Zheng, H., Tang, Y. & Roth, J. Early School-Age Outcomes of Late Preterm Infants. *Pediatrics* 123, e622–e629 (2009).
39. Harris, M. N. *et al.* ADHD and Learning Disabilities in Former Late Preterm Infants: A Population-Based Birth Cohort. *Pediatrics* 132, e630–e636 (2013).
40. Manuscript, A. & Cognition, L. NIH Public Access. 164, 525–532 (2012).
41. Lahti, M. *et al.* Late preterm birth, post-term birth, and abnormal fetal growth as risk factors for severe mental disorders from early to late adulthood. *Psychol. Med.* 45, 985–999 (2015).

42. Heinonen, K. *et al.* Late preterm birth and neurocognitive performance in late adulthood: a birth cohort study. *Pediatrics* 135, e818-25 (2015).
43. Stene-Larsen, K. *et al.* Communication impairments in early term and late preterm children: A prospective cohort study following children to age 36 months. *J. Pediatr.* 165, 1123–1128 (2014).
44. Chan, E. & Quigley, M. A. School performance at age 7 years in late preterm and early term birth: a cohort study. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 99, F451-7 (2014).
45. Poulsen, G. *et al.* Gestational age and cognitive ability in early childhood: A population-based cohort study. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 27, 371–379 (2013).
46. Quigley, M. *et al.* Early term and late preterm birth are associated with poorer school performance at age 5 years: a cohort study. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 97, F167-73 (2012).
47. Baron, I. S., Erickson, K., Ahronovich, M. D., Baker, R. & Litman, F. R. Cognitive deficit in preschoolers born late-preterm. *Early Hum. Dev.* 87, 115–119 (2011).
48. Boylan, J. *et al.* Behavioural outcomes at 3years of age among late preterm infants admitted to neonatal intensive care: a cohort study. *Arch. Dis. Child. -- Fetal Neonatal Ed.* 99, F359–65 1p (2014).
49. Adams-Chapman, I. Neurodevelopmental Outcome of the Late Preterm Infant. *Clin. Perinatol.* 33, 947–964 (2006).
50. Hack, M. Survival and neurodevelopmental outcomes of preterm infants. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 45 Suppl 3, S141-2 (2007).
51. Cheong, J. L. Y. & Doyle, L. W. Increasing rates of prematurity and epidemiology of late preterm birth. *J. Paediatr. Child Health* 48, 784–788 (2012).
52. Sucksdorff, M. *et al.* Preterm Birth and Poor Fetal Growth as Risk Factors of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics* 136, e599–e608 (2015).

53. Jaekel, J., Baumann, N. & Wolke, D. Effects of Gestational Age at Birth on Cognitive Performance: A Function of Cognitive Workload Demands. *PLoS One* 8, 1–7 (2013).
54. Raju, T. N. K. Developmental physiology of late and moderate prematurity. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 17, 126–131 (2012).
55. Care, I., Diseases, P., Feeding, B. & Alerts, E. Respiratory Morbidity in Late Preterm Births. *Jama* 304, 419–425 (2010).
56. Gouyon, J. B. *et al.* Neonatal outcome associated with singleton birth at 34-41 weeks of gestation. *Int. J. Epidemiol.* 39, 769–776 (2010).
57. Sled, J. G. & Nossin-Manor, R. Quantitative MRI for studying neonatal brain development. *Neuroradiology* 55, (2013).

ANEXO 1

Autor e ano de publicação	Descrição da amostra			Objetivo primário	Motivo da exclusão
	Idade de avaliação	PTs em estudo	Casos controle		
Heinonem et al ⁴² (2015) Finland	Idade média de 68.1 A	34-36S (n = 47)	Termo >37 S (n = 872)	Avaliar se os PTs apresentam risco superior de desenvolver Alzheimer comparativamente aos RN de termo e se a educação ao longo da vida poderá moderar estes efeitos.	Não é avaliado o neurodesenvolvimento, comportamento ou aprendizagem escolar, mas antes doenças algumas delas degenerativas
Larsen-Stene, Kim et al ⁴³ (2014) Noruega	18 aos 36M	34-36S (n= 1673)	37-38S (n=7109)	Avaliar o risco de alterações na comunicação dos 18 aos 36 meses em crianças nascidas early term (37-38 semanas) e PT (34-36 semanas)	Separação dos RN considerados termo nesta revisão (37-41 semanas) em dois grupos: (early term 37-38 semanas e full term 39-41 semanas)
Chan Evelyn et al ⁴⁴ (2014) Reino Unido	7A	34-36S (n=360)	37-38S (n=1258)	Investigar se a prematuridade tardia apresenta maiores risco de problemas escolares aos 7 anos que os early term (37-38 semanas)	Separação dos RN considerados termo nesta revisão (37-41 semanas) em dois grupos: (early term 37-38 semanas e full term 39-41 semanas)
Poulsen et al ⁴⁵ (2013) Reino Unido	3;5;7A	34-3S (n=1107)	37-38S (n=3655) 39-41S (n=12540)	Avaliar a forma como a idade gestacional está relacionada com a capacidade funcional na infância.	Separação dos RN considerados termo nesta revisão (37-41 semanas) em dois grupos: (early term 37-38 semanas e full term 39-41 semanas)
Quigley et al ⁴⁶ (2011) Reino Unido	5A	34-36S (n=537)	37-38S (n=1827) 39-41S (n=6159)	Comparar o desempenho escolar aos 5 anos entre PT, early term(37-38 semanas) e full term (39-41 semanas)	Separação dos RN considerados termo nesta revisão (37-41 semanas) em dois grupos: (early term 37-38 semanas e full term 39-41 semanas).
Baron et al ⁴⁷ (2010) EUA	3A	35-36 semanas (complicados – admitidos aos UCI ou peso ao nascimento <2 kg) (n = 90)	35-36 semanas (não complicados – clinicamente estáveis e não admitidos ao UCI) (n = 28 =	Comparar o desempenho cognitivo de PT não complicados com PT complicados aos 3 anos de idade.	Exclui os PTs com 34 semanas de gestação.
Boylan et al ⁴⁸ (2014) Reino	3A	34-36 semanas (não complicado –	34-36 semanas (complicado-admitido ao	Comparar o comportamento aos 3 anos dos PT complicados e não	Comparar apenas PT entre si, complicados e não complicados.

Autor e ano de publicação	Descrição da amostra			Objetivo primário	Motivo da exclusão
	Idade de avaliação	PTs em estudo	Casos controle		
Unido		não admitidos ao UCI (n = 122)	UCI (n = 103)	complicados	Não estabelece comparação com RN de termo.
Chapman-Adams, Ira ⁴⁹ (2006) EUA	-	-	-	-	Não apresenta um estudo comparativo entre RN de termo e PT. Estudo descritivo
Hack, Maureen ⁵⁰ (2007) EUA	-	-	-	-	Não apresenta um estudo comparativo entre RN de termo e PT. Estudo descritivo
Cheong et al ⁵¹ (2012) Austrália	-	-	-	-	Não apresenta um estudo comparativo entre RN de termo e PT. Estudo descritivo
Mally et al ⁴ (2010) EUA					Não apresenta um estudo comparativo entre RN de termo e PT. Estudo descritivo
Vohr, Betty ⁷ (2013) EUA					Não apresenta um estudo comparativo entre RN de termo e PT. Estudo descritivo
Sucksdorff et al ⁵² (2015) Finlândia e Suécia	Média de idades= 7.6A	34S (n = 62) 35S (n =145) 36S (n =297)	40 semanas (n = 1362)	Avaliar a associação da idade gestacional com o déficit de atenção e hiperatividade.	Compara os PTs apenas com RN de 40 semanas.
Jaekel et al ⁵³ (2013) Reino Unido	Média de idades=8,5A	34-36S (n=209)	37-38S (n = 186) 39-41S (n = 586)	Estudar o desempenho cognitivo nas várias idades gestacionais.	Separação dos RN considerados termo nesta revisão (37-41 semanas) em dois grupos: (early term 37-38 semanas e full term 39-41 semanas).
Petrini et al (2009) USA	Até aos 5,5 anos	34-36S (n = 102)	37-41S (n = 1181)	Avaliar o risco de atraso de desenvolvimento/atraso mental nos PTs	Inclui idades inferiores a 2 anos

Anexo 1. Artigos excluídos após leitura na íntegra

ANEXO 2

MDI	<i>Mental Development Index</i> - Índice de desenvolvimento mental
PDI	<i>Psychomotor Developmental Index</i> - Índice de desenvolvimento psicomotor
TSRS	<i>Total School Readiness Score</i> - Escala que avalia a preparação para a escola
QI	Coefficiente de inteligência verbal
BRIEF-T	Behaviour Rating Inventory of Executive Function (o qual avalia a percepção dos pais relativamente ao desempenho das funções executivas)
Set shifting	Função executiva – Capacidade de desviar a atenção entre tarefas
Bayley Mental Score	Avalia o desenvolvimento cognitivo das crianças, incluindo memória, comportamentos específicos, competências exploratórias, capacidade de comunicação
Bayley Motor Score	Avalia o desenvolvimento psicomotor, incluindo o desenvolvimento da motricidade fina e grossa
Secure Attachment	Reflete a capacidade da criança de recorrer aos pais como uma base segura
Dependent Attachment	Reflete o apego da criança aos pais
FSIQ	<i>Full-scale IQ</i> – Escala Global do QI
VIQ	<i>Verbal IQ</i> – QI verbal
PIQ	<i>Performance IQ</i> – QI de realização
ELA	<i>English Language Arts</i> - teste de inglês

Anexo 2. Testes e parâmetros avaliados nos artigos analisados