

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO  
ALEGRE – UFCSPA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PEDIATRIA: ATENÇÃO À  
SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE**

**Renato Santos Coelho**

**Fatores de risco associados ao atraso de  
desenvolvimento infantil: uma Revisão  
Sistemática e Metanálise.**

**UFCSPA**

**Universidade Federal de Ciências da Saúde  
de Porto Alegre**

**Porto Alegre  
2023**

**Renato Santos Coelho**

# **Fatores de risco associados ao atraso de desenvolvimento infantil: uma Revisão Sistemática e Metanálise.**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação Pediatria: Atenção à Saúde da Criança e do Adolescente da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Doutor

Orientador: Dr. Sérgio Amantea  
Co-orientador: Dr. Ricardo Sukiennik

**Porto Alegre  
2023**

Dedicatória  
e  
Agradecimento

Dedico este trabalho ao amigo e colega, que me estimulou e me ensinou como um irmão e com muita dedicação e carinho, Professor Doutor Ricardo Halpern, que foi o orientador inicial deste trabalho, mas que a vida não permitiu que ele pudesse estar aqui neste momento.

Agradeço aos meus colegas Professor Doutor Ricardo Sukiennik, que tem sido um amigo e estimulador do meu trabalho como professor e ao Professor Doutor Sérgio Amantea, que de forma honrosa assumiu o lugar de orientador após a nossa perda.

Agradeço a minha companheira nesta trajetória de vida, Maristela Lopes, que tem sido compreensiva e estimuladora da minha caminhada acadêmica.

## Catálogo na Publicação

Coelho, Renato Santos

Fatores de risco associados ao atraso de desenvolvimento infantil: uma revisão sistemática e metanálise / Renato Santos Coelho. -- 2023.

32 p. : il., tab. ; 30 cm.

Tese (doutorado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Pediatria, 2023.

Orientador(a): Sérgio Amantea ; coorientador(a): Ricardo Sukiennik.

1. Atraso do desenvolvimento infantil. 2. Fatores de risco. 3. Desenvolvimento infantil. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

## Resumo

**Introdução:** O atraso do desenvolvimento infantil é uma condição clínica que afeta uma em cada seis crianças e está associado na intrínseca relação de fatores de risco, tanto ambientais quanto biológicos, onde a prematuridade é o principal fator gerador do atraso. De todos os prematuros, 74% são prematuros tardios e de todos os nascimentos 30% são quase termo.

**Material e métodos:** Esta é uma revisão sistemática seguida de metanálise, que teve como questão de pesquisa os fatores de risco para o atraso do desenvolvimento, sendo o desfecho atraso do desenvolvimento infantil, em estudos observacionais de coorte.

**Resultados:** A busca nas bases de dados resultou em 1880 artigos, ficando no final 79 artigos elegíveis para avaliação de qualidade e viés e 11 artigos utilizados para a metanálise. A partir desta metanálise resulta que nascer prematuro aumenta 1,7 vezes a chance de ter um atraso do desenvolvimento.

**Conclusão:** Como a maioria dos prematuros estão na categoria tardios e quase termo, onde o nascimento planejado é uma das causas, medidas se fazem necessárias para modificar este fator de risco.

## Abstract:

**Background:** Child development delay is a clinical condition that affects one in six children and is associated with an intrinsic relationship of risk factors, both environmental and biological, where prematurity is the main factor that causes delay. Of all preterms, 74% are late preterms and of all births 30% are early-term.

**Material and Methods:** This is a systematic review followed by a meta-analysis. Outcome was represented by risk factors and development delay in cohort observational studies.

**Results:** From 1880 papers of the data base, 79 were elected to analyze quality and bias risk and 11 of them contributed to the meta-analysis. Prematurity increases in 1,7 the risk of development delay.

**Conclusion:** As almost all pretermures are in the late preterm and early-term category and planned birth before 39 weeks is usual, it is necessary to address it in order to change the situation.

**Palavras-chave:** atraso do desenvolvimento infantil, fatores de risco, prematuridade, desenvolvimento infantil

### Lista de Figuras

- Figura 1 – Fluxograma da revisão sistemática
- Figura 2 – Metanálise geral
- Figura 3 – Análise de subgrupo de prematuros extremos e moderados
- Figura 4 – Análise de subgrupo por diferentes instrumentos de avaliação
- Figura 5 – Análise de subgrupo de idade de avaliação do desenvolvimento
- Figura 6 – Meta-regressão da idade de avaliação do desenvolvimento

### Lista de Tabelas

- Tabela 1 – Modelo de fatores de risco hierárquico
- Tabela 2 – Artigos da metanálise

## Sumário

1- Introdução.....	8
2- Revisão da literatura.....	9
2.1- Desenvolvimento infantil na história e na medicina	
2.2- Teorias do desenvolvimento	
2.3- Natureza e ambiente	
2.4- Fatores de risco	
3- Objetivos.....	21
4- Material e Métodos.....	22
5- Resultados.....	23
6- Discussão.....	23
7- Conclusão.....	26
8- Referências bibliográficas.....	27
9- Anexos e Apêndices – Artigo / Figuras / Tabelas.....	44
10- Artigo em inglês .....	51

## 1) Introdução

O atraso do desenvolvimento infantil é um desfecho que reúne uma complexa relação de diferentes fatores genéticos, biológicos, sociais e ambientais.(1) Na intrínseca relação da natureza com o ambiente uma relação hierárquica de fatores de risco se estabelece com níveis diferentes na determinação dos atrasos. Halpern e Barros utilizaram uma abordagem epidemiológica em suas pesquisas através de um modelo hierarquizado dos fatores de risco, para quantificar a contribuição de cada fator.(2)(3) Há muito esse tipo de construção tem sido proposta para análise multivariada, pois alguns fatores de risco são condicionantes a outros, com efeito cumulativo para o desfecho.(4)

Os atrasos do desenvolvimento e comportamento infantil são frequentes na prática clínica, na proporção de uma em cada seis crianças (12 a 16%).(5)(6)(7) A principal causa biológica dessa prevalência recai sobre os nascimentos pré-termo e os de baixo peso ao nascimento,(8) onde os prematuros são a segunda maior causa de morte em crianças até os 5 anos de idade,(9) e a taxa de mortes no período neonatal subiu de 36% para 43% em 20 anos (1990 a 2011).(10) A prematuridade tem sido estratificada em diferentes grupos, pois o risco para agravos não é o mesmo conforme a idade gestacional.(11)(12)

Nos países desenvolvidos tem sido observado nas últimas décadas a redução na taxa de natalidade e um relativo aumento na diminuição da idade gestacional dos nascimentos.(11)(9)(13) Os prematuros tardios compreendem a fração que mais cresce dos neonatos, chegando a aproximadamente 74% de todos os pré-termo e apresentam uma taxa de mortalidade três vezes maior que os bebês a termo.(14)(15) No Brasil, 10% de todos os nascimentos no Brasil foram de prematuros com menos de 37 semanas, mas aqueles chamados de quase termo chegam a quase 30% de todos os nascidos,(16) chegando a quase 900 mil recém-nascidos com idade gestacional entre 37 e 38 semanas.(16)(17)

Estes dados podem ser melhor compreendidos pelo aumento das primíparas tardias, com aumento de gestação de risco, às gestações múltiplas mais prevalentes e da melhor técnica de monitoração da gestação e do parto. Assim como pelo aumento de cesarianas eletivas sem trabalho de parto associado.(11)(16)(17)(18)(19)(20)

Os fatores de risco nem sempre são quantificados e o peso de cada um deles na determinação dos atrasos ainda não está bem determinado. A determinação de risco com múltiplas variáveis nos estudos que avaliaram risco atribuível ou risco atribuível na população, que são análises bivariadas, não podem ser extrapolados.



## 2) Revisão da literatura

### 2.1) Desenvolvimento infantil na história e na medicina

A palavra infância que é originária da palavra “*infantia*” do latim significa aquele que não fala, e as representações das crianças na arte e na literatura eram retratadas como mini adultos, desconsiderando as diferenças físicas ou emocionais.(21) O estudo e o entendimento da importância do desenvolvimento infantil na formação do ser humano até a fase adulta, passou a ter importância de forma gradativa a partir do século dezessete. E a se distinguir dos outros campos da saúde por se dedicar a um grupo que por séculos ficou excluído da medicina tradicional, que são as crianças, os indivíduos com deficiências, com transtornos mentais e as crianças com riscos devido a pobreza e fatores ambientais adversos e diversos.(22)

O conhecimento sobre as peculiaridades de uma criança pertenciam às famílias e parteiras, e elas eram como propriedades dos pais, e portanto o infanticídio, o abandono e o maltrato era conhecido em diversas culturas.(23) As deficiências na idade média eram frequentemente associadas a forças demoníacas e a uma punição a pecados cometidos pelos pais. E a eles era permitido que os deixassem a própria sorte ou até vendidos para diversão de pessoas ricas.(24) Assim como as doenças da saúde mental eram atribuídas a fenômenos astrológicos, particularmente à lua, bem como a fenômenos ligados ao demônio e a fraqueza moral. E desta forma, a maneira como era manejado as doenças mentais não eram muito diferentes das crianças com deficiências, com a prisão em locais predeterminados para isto ou com técnicas mais cruéis como os banhos gelados, indução de vômitos ou sangrias.

A pobreza já era percebido como um fator agravante quando presente numa família com uma criança deficiente, pois agrava a saúde como um todo, da nutrição a outras doenças mais prevalentes, como as infecciosas. Esta condição social desfavorável era entendida como resultado da preguiça ou da incompetência, e não algo que pudesse ter outra origem e ser resolvido de outra forma.(22)

Com as mudanças sociais que vieram nos séculos dezoito e dezenove decorrentes da revolução industrial aliados aos movimentos filosóficos, o Iluminismo, e com o progresso da medicina nesta época, mudanças passaram acontecer, onde a mortalidade infantil estava em torno de 25% na Europa ocidental no século dezenove.(22) Na medicina novas tendências baseadas nas ideias do Iluminismo surgiram na busca da normalidade e da cura da deficiência intelectual, rejeitando a autoridade da igreja e da monarquia e construindo uma nova maneira de enquadrar os conceitos do valor humano. Surgiu então estratégias educacionais para recriar um ambiente favorável, pois a severa privação estaria na causa daqueles problemas de saúde.

A contribuição do médico francês, Eduard Séguin, no século dezenove, com o conceito de um programa educacional compreensivo e individualizado para as crianças com deficiências intelectuais, e a surdez também, ele passou a ser considerado o pai da educação especial. As repercussões também apareceram na abordagem das doenças mentais, com Philippe Pinel no século dezenove, saindo do manejo punitivo e culpabilizante para uma visão de acolhimento, observação e conversação com os doentes mentais, com a criação de casas lares para tratar estas pessoas, sendo a origem dos manicômios.(22)

Foi no século dezoito que o interesse às doenças da infância passou a ter mais interesse, apesar de Hipócrates e Aristóteles terem escrito 300-400 antes de Cristo sobre problemas de saúde nas crianças e nos recém-nascidos. Pois, a formação médica até então não tinha conhecimentos e nem técnicas de avaliação para esta faixa etária, bem como as doenças infantis não tinham como ser tratadas, e sucumbir era algo inevitável em muitos casos. E foi em 1802 que o primeiro hospital infantil foi construído em Paris, e 50 anos depois Londres também teve o seu hospital para crianças doentes. No século dezenove novos nomes contribuíram para aumentar as possibilidades de tratamento das doenças infecciosas, com os estudos de Pasteur e de Koch, trazendo conhecimentos para serem utilizados na saúde pública com as medidas de saneamento e de água limpa, assim como da pasteurização do leite para serem consumidos pela população infantil principalmente. Medidas estas que modificaram de forma substancial a prevalência de algumas morbidades infantis, reduzindo rapidamente a mortalidade infantil em Nova York no início do século vinte, de 51% para 18% em um ano.(22)(25) Paralelamente movimentos de bem estar infantil, de puericultura e de incentivo ao aleitamento materno começaram no século dezenove na França.

A interface da pediatria com a psicologia foi naturalmente acontecendo e nos problemas do desenvolvimento esta ligação tem forte raízes. Charles Darwin teceu esta ligação na sua obra publicada “*A Biographical Sketch of an Infant*”, onde descreveu observações de um bebê desde o nascimento, do seu próprio filho. Um minucioso relato do desenvolvimento de um bebê nos aspectos dos movimentos, da comunicação primitiva e de expressões das emoções, como medo, raiva e prazer. Uma obra que precedeu outros autores que o seguiram nesta linha, como Francis Galton, nos estudos da inteligência humana, assim como na mesma época Alfred Binet, que publicou um teste de avaliação da inteligência, publicada em 1905.(26)

Arnold Gesell, fundador do Yale Child Study Center, na Yale University na metade do século vinte, foi o representante da teoria maturacional e publicou uma avaliação do desenvolvimento, no seu livro “*An Atlas of Infant Behavior*” em 1934, onde descreveu os clássicos marcos do desenvolvimento infantil.(27)

Concomitantemente, neste primeiro um quarto do século vinte, Sigmund Freud desenvolve a teoria das emoções humanas, a presença do inconsciente e a técnica da psicanálise, trazendo grandes contribuições para a compreensão do humano e alternativas terapêuticas. Assim como na mesma época, Jean Piaget que ao observar de forma intensa suas três crianças desenvolveu a teoria das bases do aprendizado de uma criança, onde tudo se inicia na relação dos órgãos sensoriais e a parte motora do bebê.(22)

Após a primeira e a segunda guerra mundial muitas instituições foram criadas para atender as crianças órfãos da guerra, assim como os adultos com deficiências com problemas na saúde mental, e a sociedade civil passou a fazer o movimento dos direitos civil e novas leis apareceram de forma protetiva.(22)

Os problemas do neurodesenvolvimento e comportamento aumentaram de forma significativa na segunda metade do século vinte com o avanço da ciência médica e da tecnologia, diminuindo a mortalidade infantil e permitindo que bebês prematuros passassem a ser viáveis. Em 1960 a viabilidade de um bebê prematuro pesando 1 quilo era de apenas 5% e quarenta anos depois passou a ser de 95%.(28) A mortalidade neonatal diminuiu e na mesma medida as morbidades aumentaram, pois a viabilidade sem sequelas vai estar na medida inversa da prematuridade. E ao aumento substancial nos últimos 50 anos de problemas na área do desenvolvimento e comportamento infantil passou a ser testemunhado pelos pediatras, coincidindo também com a diminuição das doenças infectocontagiosas, parasitárias e carências nutricionais básicas e de micronutrientes, como o ferro. A consciência dos pais sobre o quanto estes problemas do desenvolvimento e comportamento precisavam ser atendidos e compreendidos de forma diferente.(29)

## 2.2) Teorias do desenvolvimento

Conceituar desenvolvimento infantil é melhor compreendido do que descrever em palavras, e ao tentar definir deve-se levar em conta o curso do tempo, da biologia e dos fatores ambientais. É um processo dinâmico, contínuo e interacional que se desenvolve ao longo do tempo, onde o ser desenvolve habilidades cada vez mais complexas, nas diferentes áreas do desenvolvimento, como a física, social, emocional e mentais. Uma série de estágios distintos, onde cada um é precedido por mudanças que ocorrem de uma fase para a outra, seguindo uma sequência e um ritmo. Esta sequência segue um padrão normativo da espécie, que é igual para todas as crianças. O ritmo vai depender da diferenciação e maturação dos processos fisiológicos, trazendo a peculiaridade, o resultado final da interação dos fatores genéticos, biológicos e ambientais.(30)(31)

O estudo do desenvolvimento infantil a partir do conhecimento do “normal”, típico e do atípico é compartilhado por vários pesquisadores e clínicos como algo essencial e de reciprocidade informativa.(31) As teorias que sustentam o estudo do desenvolvimento infantil congregam um conjunto de ideias para explicar estes fenômenos, tentando testar as hipóteses a partir das observações.

#### Teoria Maturacional

A teoria maturacional foi postulada por Arnold Gesell (27)(22), onde se fundamenta na maturação biológica, com influência direta das teoria evolucionistas da época, como Charles Darwin. Os cinco princípios que regem são: a direção que é geneticamente pré-determinada, seguindo o padrão cefalocaudal, onde a criança primeiro controla a cabeça, para depois descer para a região cervical e para os membros superiores e o padrão próximo distal, onde o desenvolvimento parte da linha média para as extremidades. O princípio do entrelaçamento recíproco que permite entendermos a relação dos músculos flexores e extensores, que nas suas funções antagônicas permitem o equilíbrio e a conquista de movimentos cada vez mais complexos e finos. O princípio da assimetria funcional, onde alguns comportamentos e movimentos passam por uma assimetria antes de chegar na sua maturação completa. O princípio da maturação e individuação auxilia no entendimento do porque certas habilidades necessitam de pré-requisitos estarem presentes para uma nova aquisição acontecer. E por último o princípio da flutuação e autorregulação, mostrando que o desenvolvimento segue um fluxo de instabilidade e estabilidade ao longo do processo de aquisição de uma habilidade.(30)(27)

#### Teoria Psicanalítica

Desenvolvida no final do século dezenove por Sigmund Freud, trazendo para a compreensão do desenvolvimento humano a percepção da presença do inconsciente e que a energia psíquica que nos move é oriunda de pulsões inconscientes. De forma didática trouxe significados da filosofia e da mitologia como forma de entendermos melhor sua proposição, como Eros e Thanatos, representantes das forças do amor, sexo e vida e as forças do instinto destrutivo, de agressão e de morte, respectivamente. A partir destes conceitos a mente humana poderia ser compreendida em três estruturas separadas, mas interdependentes: o “id” que seria totalmente inconsciente e que funciona pelo princípio do prazer e na busca continua da satisfação imediata. O “ego” que opera no princípio da realidade e tenta satisfazer os impulsos do “id”, funcionando de forma inconsciente, mas com uma parte consciente, fazendo esta

inter-relação entre o mundo externo e interno. E o “superego” que seria a parte que regula os deveres, os limites e as proibições, que estabelece as regras. Vão se estruturando ao longo das primeiras relações com os cuidadores da criança. Ele descreve uma sequência de cinco estágios denominados de psicosssexuais, que seriam as fases oral, anal, fálica latência e genital. Em uma sequência cronológica um bebê inicia suas relações com o mundo a partir da boca, pois é a parte do corpo que consegue levar mais informações para o cérebro, a que está mais pronta, portanto ela usa para se conectar com o mundo, e toda a energia psíquica fica ali centrada e como fonte de prazer. Após um período de 12 a 18 meses gradativamente a criança vai deslocando sua energia psíquica para uma nova fase, que culmina com a sua habilidade maturacional de controlar seus esfíncteres, por isto chamada de fase anal. E a partir dos 3 anos aproximadamente a criança passa a ter seus interesses por outra área que é a fase genital, onde ela canaliza suas energias psíquicas nos genitais, percebendo as diferenças e as identificações com seus genitores. Quando por volta dos 6 anos a criança entra no que Freud chamou de fase de latência, por ser um período de baixa energia psicosssexual, culminando com a fase escolar e as relações com seus pares. E por último é a fase genital que se inicia na adolescência até a fase adulta, culminando com o desenvolvimento sexual pleno.(30)(32)

Na mesma linha psicanalítica, outra teoria que complementou a de Freud, foi do médico pediatra e psicanalista inglês, Donald Winnicott, que trouxe uma compreensão maior dos 3 primeiros anos de vida de uma criança. Um bebê sem uma mãe, ou cuidador, não existe. Ele necessita estabelecer uma relação de dependência absoluta e usar o aparelho psíquico de sua mãe, para aos poucos passar para uma nova fase, a de dependência relativa por volta dos 9-10 meses de idade. Sendo a próxima fase a de autonomia a partir dos 18-24 meses de idade.(33)

### Teoria Psicossocial

A partir da teoria psicanalítica novas formas de entender este processo do desenvolvimento surgiram, em que as influências do meio social seriam capazes de modificar elementos do “ego”, teoria esta desenvolvida por Eric Erikson. Sua obra foi publicada em meados do século passado, e discordando da teoria psicosssexual de Freud, ele entendia que a sociedade poderia modificar o ser humano ao longo de sua vida e este processo passaria por 8 etapas até a velhice. Os 5 primeiros estágios dizem a respeito à infância. No nascimento até os 18 meses seria o estágio de “confiança versus desconfiança”, onde os sentimentos em relação ao mundo podem ser positivas ou negativas, como resultado das primeiras relações com seus cuidadores. No estágio seguinte ele chamou de “autonomia versus vergonha” e dúvida, pois com o desenvolvimento da linguagem a criança tem o senso de si própria e o ponto de equilíbrio

estre esses dois fatores, que vai até os 3 anos de idade. Dos 3 aos 6 anos de idade ela entra no terceiro estágio, que foi denominado por ele de “iniciativa e culpa”, onde a partir da autonomia conquistada a criança amplia as relações sociais e a partir daí ela desenvolve a iniciativa, ou a falta dela, gerando a responsabilidade e a culpa. No quarto estágio seria a da “produtividade versus inferioridade”, até os 11 anos de idade, com o equilíbrio entre a criatividade e a produtividade direcionada para a educação formal, onde o sentimento de inferioridade por excesso de cobrança ou inadmissão das falhas pode aparecer. E da adolescência até a fase adulta vem o estágio “identidade versus confusão de identidade”, onde as mudanças corporais provocados pela puberdade trazem mudanças no pensamento e a crise de identidade, quem sou eu ou em quem me transformarei.(30)

### Teoria Cognitiva de Piaget

Piaget trouxe através de sua teoria a compreensão de como o ser humano desenvolve a habilidade do aprender. A cognição se desenvolve num bebê a partir do que ele chamou de esquemas, que são padrões organizados utilizados para resolver uma determinada situação, e que com o crescimento a complexidade vai aumentando. Segundo Piaget seriam 4 estágios, sendo o primeiro o que ele chamou de “sensório-motor”, pois o bebê utiliza os seus 5 sentidos para analisar a situação e usa a integração sensorial e motora para resolver um determinado problema. E assim ele vai assimilando este aprendizado e vai incorporando àquele já existente, que é um dos conceitos que Piaget traz para a sua teoria, a assimilação. O outro conceito é o de acomodação, onde a criança faz adaptações aos esquemas já existentes para novas aquisições serem incorporadas. O estágio seguinte, a partir dos 2 anos até os 7 anos, ele chamou de “pré-operatório”. Com o desenvolvimento da fala, ela demonstra que consegue simbolizar e o jogo simbólico passa a ser intenso e o pensamento intuitivo fica bem evidente, preparando a base para a fase seguinte através de muita assimilação e acomodação. A fase das “operações concretas” vai dos 7 aos 12 anos de idade, que se caracteriza pela solução dos problemas de forma lógica e concreta, precisa ver para facilitar o raciocínio, ampliando bastante a cognição. E na última etapa, na adolescência, foi chamada de estágio das “operações formais”, com o aparecimento do pensamento abstrato, tendo capacidade para pensamentos hipotéticos e conseguir diferentes soluções.(30)(31)

### Teoria Sociocultural

Desenvolvida por Vygotsky no início do século passado, traz a contribuição do seu pensamento na construção do sujeito numa determinada sociedade, com uma determinada cultura e a influência destes fatores na cognição e na linguagem. De acordo com ele, as funções cognitivas superiores são socialmente formadas e transmitidas através da cultura e pela linguagem.(30)

### Teoria Ecológica

Bronfenbrenner é o pensador e teórico que contribuiu no século passado com sua visão ecológica de compreender o desenvolvimento de uma criança, que está no centro de um sistema concêntrico, num conjunto de estruturas que são encaixadas um dentro da outra, oferecendo um nível de influência e interação com a criança que está no ponto central deste sistema. A estrutura mais próxima da criança é chamada de “microsistema”, que é composta pela sua família, amigos, escola e os locais de lazer. A próxima estrutura que circunda esta anterior é chamada de “mesossistema”, que é definida como a inter-relação dos diferentes ambientes citados anteriormente, que a criança participa. O “exossistema”, também definida como família ampliada, não exerce uma ação direta com a criança, mas pode afetar ela indiretamente. E por fim o “macrossistema” que representa a sociedade como um todo, nas suas estruturas políticas, social, cultural e religiosa.(30)(1)

Nenhuma das teorias apresentadas consegue reunir todas estas formas de estudar o desenvolvimento humano. O modelo biomédico que se baseia fundamentalmente nas áreas biológicas fica numa linha reducionista de pensar. No modelo biopsicossocial de saúde a base foi na teoria social-cognitiva, sem o dualismo mente-corpo e numa visão mais ampla da saúde na conexão da biologia a psicologia e a sociologia. A saúde é o produto de muitos fatores e bem mais que apenas a ausência de doença.

No modelo atual, ecobiodesenvolvimental, de 2012, tem como base os conhecimentos da ciência do desenvolvimento – epigenética e neurociência – e das respostas adaptativas e não adaptativas às experiências vividas pelo indivíduo – conceituando stress tóxico - e do conhecimento das origens da doença e do bem estar. A íntima relação e o entendimento de como a ecologia e a biologia interagem em uma maneira dinâmica e cumulativa ao longo do tempo. A saúde é um *continuum* entre doença e bem estar.

Esses novos paradigmas reafirmam a importância biológica nos achados psicossociais dentro de uma ecologia do indivíduo, com efeito em um nível molecular (nos conceitos da epigenética, na metilação do DNA), quanto no nível celular (na conectividade cerebral). Neste

modelo é adicionado o conceito do tempo, que conduz o pensamento para a linha do desenvolvimento e das experiências prévias, refletindo nos aspectos psicossociais e biológicos.(34)

### 2.3) Natureza e ambiente

A relação entre a biologia e o ambiente (“*nature and nurture*”) deve ser entendida de forma diferente, como já foi postulada por alguns autores, como a natureza versus o ambiente, e sim natureza e ambiente. O conceito de cada um destes fatores é mais fácil de se entender do que descrever, quando se tenta compreender o quanto cada um contribui para o desenvolvimento humano. A natureza nos remete ao que é tipicamente herdado, ligado ao DNA, que é transmitido de geração a geração, mas não se limita a herança somente, pois muitos eventos no DNA são modificados no ambiente intra ou extracelular, modificando a expressão do gene sem serem herdados, remetendo ao conceito de epigenética. O ambiente tem uma definição bem ampla, referindo-se a todos os eventos não herdados, desde de ocorrências pré-natal e efeitos de infecções como fatores psicossociais. Inclusive eventos geneticamente causados podem interferir no ambiente.(31)

O estudo da genética do comportamento humano começou há pouco mais de um século com o primo de Charles Darwin, Francis Galton, diferenciando-se da genética Mendeliana que se fixava na transmissão de um único gene, para uma compreensão dos traços complexos do comportamento que são distribuídos de forma contínua e em dimensões, onde vários genes afetam um traço. O estudo da genética do comportamento envolve o estudo das diferenças individuais e não o desenvolvimento individual. O ambiente e a natureza tem participações iguais na genética do comportamento. E o ambiente não é algo compartilhado, o mesmo fator ambiental dentro de uma família é experienciado de forma diferente entre os membros da mesma família. Salienta as pesquisas que as semelhanças para muitos traços de comportamento entre irmãos é devido a genes compartilhados e não ambiente compartilhado.(35)(31)

Nos estudos sobre as influências da natureza e o ambiente na psicopatologia, alguns transtornos neuropsiquiátricos são devidos inteiramente a genes, como é o caso da mutação do X-frágil, da doença de Huntington e a síndrome de Rett. E muitos outros estão ligados aos efeitos de muitos genes e a sua relação com os fatores ambientais, e o transtorno do espectro autista é o mais fortemente ligado a uma origem poligênica e sua relação com gatilhos ambientais. Etiologias diferentes podem causar transtornos fenotipicamente definidos, como é o exemplo da Síndrome do X-frágil e o autismo. E o contrário também é plausível, quando se



estuda as comorbidades percebe-se que fenótipos distintos podem ter uma etiologia homogênea, onde a comorbidade é a regra e não a exceção para estes transtornos neuropsiquiátricos.(36)

#### 2.4) Fatores de Risco

O estudo dos fatores de risco para o atraso do desenvolvimento infantil é essencial para se compreender melhor este problema de saúde, assim como entender melhor como intervir de forma mais efetiva.

O atraso do desenvolvimento infantil é um desfecho que reúne uma complexa relação de diferentes fatores genéticos, biológicos, sociais e ambientais.(1) Na intrínseca relação da natureza com o ambiente uma relação hierárquica de fatores de risco se estabelece com níveis diferentes na determinação dos atrasos. Halpern e Barros utilizaram uma abordagem epidemiológica em suas pesquisas através de um modelo hierarquizado dos fatores de risco, para quantificar a contribuição de cada fator.(37)(38) Há muito esse tipo de construção tem sido proposta para análise multivariada, pois alguns fatores de risco são condicionantes a outros, com efeito cumulativo para o desfecho.(4) (39)

Os fatores de risco associados ao atraso de desenvolvimento na infância podem ser determinados geneticamente ou por agravos na saúde durante a gestação, no parto ou nos primeiros anos de vida da criança. Assim como fatores ambientais e sociais que exercem direta ou indiretamente na saúde infantil.

Os fatores de risco biológicos podem ser exemplificados pelos bebês que nascem pequenos em estatura e baixo peso (“*stunting*”), que tiveram um agravo mais prolongado na vida intrauterina, que afetou de forma significativa a nutrição do feto, assim como no pós-natal este agravo pode se instalar. Outros fatores biológicos como as infecções perinatais, a anemia, retardo do crescimento intrauterino e a prematuridade. Sendo este último o fator de risco mais prevalente e motivo de grandes estudos da sua repercussão no desenvolvimento infantil. (40)

Nos fatores ambientais estão os psicossociais e os sociodemográficos, como exemplo estão o efeito do estímulo cognitivo inadequado, negligência, exposição à violência ambiental e uma família disfuncional, bem como a pobreza e a baixa escolaridade materna, onde esses fatores podem estar isoladamente atuando, ou associado a fatores biológicos, onde passam a ter um efeito cumulativo de risco. (39) (40) (41)

Ao listarmos os fatores de risco e fatores de proteção para o desenvolvimento infantil, àqueles que são de risco, a prematuridade está em primeiro lugar. Outros fatores como problemas no parto, intercorrências neonatais, como infecções, hemorragias periventricular, depressão pré-

natal e pós natal, puerperal e o baixo peso ao nascer (PIG – pequeno para a idade gestacional). Uma baixa interação dos pais, ou de seus cuidadores, com os bebês no primeiro ano de vida, falta de suporte social e de inserção na comunidade, bem como os fatores socioambientais já mencionado no parágrafo anterior. (40) (42)

As doenças mentais nas mulheres no período pré-natal e pós-natal, mais especificamente a depressão e a ansiedade, são fatores de risco para atraso no desenvolvimento infantil, causando principalmente atrasos na linguagem e fala. E quando feito a intervenção no período pode reduzir em 25% esse desfecho. (42) (43)

A depressão materna afeta os cuidados com a criança, deixando a mãe menos sensível às necessidades do bebê e com um comportamento negativo na interação. O baixo nível educacional das mães aumenta o risco para atrasos, quando comparados com um grupo de crianças com mães com nível educacional maior, assim como está associado a maior prevalência de partos vaginais prematuros.(8)(16) A influência do fator ambiental aumenta após o nascimento, como exemplo a disrupção familiar devido a violência doméstica e abuso, sendo potencializado por fatores como baixa renda e escolaridade parental.(37)(44)

Os fatores protetores, mesmo não sendo o motivo desta revisão, é necessário que seja listado, pois funcionam como tampão na dinâmica interação entre os de risco e proteção. A educação materna, o aleitamento materno, suporte social, a qualidade e a boa interação com o bebê, se traduzindo numa boa qualidade dos cuidados infantis, assim como a leitura no ambiente familiar, contar histórias para as crianças, são todos fatores que são classificados como modificáveis. Pois, são passíveis de intervenção por políticas públicas e intrafamiliar. (40) (38)

Os atrasos do desenvolvimento e comportamento infantil são frequentes na prática clínica, na proporção de uma em cada seis crianças (12 a 16%).(5)(6)(7) A principal causa biológica dessa prevalência recai sobre os nascimentos pré-termo e os de baixo peso ao nascimento(8), onde os prematuros são a segunda maior causa de morte em crianças até os 5 anos de idade (9), e a taxa de mortes no período neonatal subiu de 36% para 43% em 20 anos (1990 a 2011).(10) Atualmente eles tem sido divididos em prematuros extremos e muito prematuro (menos que 28 semanas e 28<sup>0/7</sup> a 31<sup>6/7</sup> semanas respectivamente), moderado(32<sup>0/7</sup> a 33<sup>6/7</sup> semanas) , tardio (34<sup>0/7</sup> a 36<sup>6/7</sup> semanas) e quase termo, ou termo precoce (37<sup>0/7</sup> a 38<sup>6/7</sup> semanas).(11)(12)

Nos países desenvolvidos tem sido observado nas últimas décadas a redução na taxa de natalidade e um relativo aumento na diminuição da idade gestacional dos

nascimentos.(11)(9)(13) Os prematuros tardios compreendem a fração que mais cresce dos neonatos, chegando a aproximadamente 74% de todos os pré-termo. Considerando todos os nascimentos nos EUA, este grupo compreende de 8 a 9% do total. E apresentam uma taxa de mortalidade três vezes maior que os bebês a termo.(14)(45)

Os prematuros extremos, aqueles abaixo de 32 semanas, compreendem 15% de todos os recém nascidos e apresentam um aumentado risco de mortalidade e morbidade, com um impacto na saúde pública e um risco de atraso do desenvolvimento, quase o dobro aos 4 anos de idade, quando comparado com um bebê de 39-40 semanas. (41)

Nos dados de base nacional de 2015, 10% de todos os nascimentos no Brasil foram de prematuros com menos de 37 semanas, mas aqueles chamados de quase termo chegam a quase 30% de todos os nascidos.(16) Baseado nesses dados, esses bebês chegam a quase 900 mil recém-nascidos com idade gestacional entre 37 e 38 semanas, que apresentam um fator de risco maior de mortalidade neonatal e para atrasos no desenvolvimento quando comparados com nascidos a termo completo.(16)(17) Nascer antes das 39 semanas está associado a elevado risco de baixo rendimento escolar, conforme Jason Bentley (46), e o autor evidencia que nascer com 37 semanas o risco fica 17% aumentado, quando comparado com um bebê que nasce com 39 semanas (RR 0,98).

Estes dados podem ser melhor compreendidos pelo aumento das primíparas tardias, com aumento de gestação de risco, às gestações múltiplas mais prevalentes e da melhor técnica de monitoração da gestação e do parto. Assim como pelo aumento de cesarianas eletivas sem trabalho de parto associado. (11)(16)(18)(17)(19)(20) Quase a metade dos nascimentos antes das 39 semanas de gestação é devido a nascimento planejado. (46)

Estes bebês que nascem antes de estarem totalmente maduros na vida intrauterina poderão ter as consequências dos problemas de saúde associados a prematuridade e a causa primária do trabalho de parto prematuro. Estas anormalidades de longo prazo no neurodesenvolvimento podem ter diferentes fatores causais, mas a prematuridade é por si só um fator potencial por deixar parte do desenvolvimento e maturação cerebral na vida extrauterina.(14)

Tem sido descrito que as últimas 8 semanas da gestação é um período crítico para o desenvolvimento cerebral do feto, tanto estrutural quanto neuroquímico e molecular (14)(47), portanto, nascer antes das 39-40 semanas de gestação é privar o feto deste amadurecimento. (48)

Um Apgar baixo, o gênero masculino e a icterícia são outros fatores biológicos que estão no grupo de risco para atraso no desenvolvimento. O gênero masculino como fator de risco

isolado, nos bebês prematuros moderados e tardios, apresentam um risco 7 vezes maior de ter baixos escores cognitivos, quando comparados com o gênero feminino. (49) O gênero masculino é um fator de risco associado a maior taxa de mortalidade neonatal, morbidade precoce e problemas do neurodesenvolvimento a longo prazo.(50)(51)(52) As razões não são claras ainda, mas o risco aumentado tem uma provável base biológica ainda desconhecida. Pode ser porque eles tem problemas neonatais mais severos, mas permanecem como fator de risco independente para um pior prognóstico, mesmo depois de feito os ajustes de análise multifatorial.(52) Os bebês masculinos nascidos de gestação única e pré-termo está associado a maior problemas do neurodesenvolvimento. Nos casos de pré-eclâmpsia e pré-termo iatrogênico, quando comparados com trabalho de parto prematuro espontâneo ou por bolsa rota, ou pequenos para a idade gestacional, o risco está aumentado no gênero masculino.(50) Avaliações cognitivas em estudos com prematuros evidenciam uma diminuição de 1,7 a 2,5 pontos a cada semana abaixo das 32 semanas de gestação. (41) (53)

Os fatores de risco para atraso no desenvolvimento infantil estão listados na Figura 1, com os fatores biológicos e ambientais e sua inter-relação na base dos fatores pré-natal, perinatal e pós-natal. Poderiam ser ajustados em uma forma hierárquica tendo como base os fatores socioeconômicos como no estudo de Halpern com a coorte de Pelotas de 1993.(54) A baixa renda familiar e a escolaridade materna aumentam em 2 e 2,2 vezes, respectivamente, o risco de atraso aos 12 meses de idade. Os fatores socioambientais são denominados de modificáveis, pois são passíveis de mudanças através de políticas públicas e sociais. O aleitamento materno é um fator de proteção, mas a sua falta aumenta em 2 a 3 vezes o risco de atraso até 1 ano de idade.(54)(55)(56)(8)

A obesidade prévia e durante a gestação tem sido apontada como um fator de risco para o atraso. Metade das mulheres chegam na gravidez com um peso não saudável, tanto para baixo peso quanto obesidade. A gestante com baixo peso tem maior risco para parto prematuro e um bebê pequeno para idade gestacional, e a obesidade com risco maior de nascer por cesárea e um bebê macrossômico. O ambiente intrauterino num estado de obesidade é hostil para o feto, com substâncias inflamatórias aumentadas, estresse metabólica e lipotoxicidade.(57)(58)(59) Os fatores de risco nem sempre são quantificados e o peso de cada um deles na determinação dos atrasos ainda não está bem determinado. A determinação de risco com múltiplas variáveis nos estudos que avaliaram risco atribuível ou risco atribuível na população, que são análises bivariadas, não podem ser extrapolados.

Um atraso no desenvolvimento infantil é uma condição clínica sindrômica para ser avaliada, investigada e fazer a intervenção necessária, pois uma criança com atraso do desenvolvimento já estabelecido o passo seguinte é a intervenção, independente do fator etiológico. A análise dos fatores causais, a presença de fatores de risco, exame físico com sinalizadores de alteração neurológica ou dismorfias, ou fenótipos que denunciem determinada etiologia provável podem direcionar alguns caminhos específicos, mas a intervenção terapêutica é para reabilitar as áreas com deficiências. Uma vez que uma em cada seis crianças aproximadamente apresentará algum problema de desenvolvimento ou de comportamento (5), o estudo dos fatores de risco conduzem para entender como intervir na origem dos mesmos, quais fatores são modificáveis, passíveis de intervenção. Os fatores socioambientais como pobreza e educação materna são exemplos passíveis de modificação a partir de políticas públicas. Como o principal fator de risco recai sobre a prematuridade, e não pode ser entendido como um fator não modificável na sua totalidade, uma vez que os prematuros tardios e os quase termo, algumas vezes se apresentam como resultado de nascimento programado.(46) São nestes fatores modificáveis que as intervenções também devem se direcionar.(60)(61)

### 3) Objetivo

O objetivo deste estudo é conhecer os fatores de risco que estão associados no atraso do desenvolvimento infantil, sob a metodologia da revisão sistemática de estudos observacionais seguido de metanálise.

Com o intuito de integrar os diferentes resultados dos artigos analisados da revisão sistemática e buscando dados estatísticos de estudos de coorte que avaliam o risco.

A metanálise é um recurso para a interpretação do conjunto dos resultados, trazendo uma análise de risco do conjunto dos estudos.

#### 3.1) Justificativa

A justificativa deste estudo está na relação do fator de risco prematuridade, associado a sua prevalência aumentada e o seu impacto na maior mortalidade e morbidade infantil. Sendo uma das causas desta aumentada prevalência à maior quantidade de prematuros tardios e quase termo.

#### 4) Material e Métodos

Este estudo de revisão sistemática e metanálise foi registrado na base *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) – CRD42020139172.

A revisão teve como questão de pesquisa os fatores de risco para o atraso do desenvolvimento, sendo o desfecho atraso do desenvolvimento infantil, em estudos observacionais de coorte, onde os critérios de elegibilidade foram todos que abordaram atrasos do desenvolvimento infantil associados a fatores de risco, publicados na língua inglesa, português e espanhol, nos últimos 30 anos.

As bases de dados pesquisadas foram PubMed, MedLine, Embase e Web of science e a estratégia de busca foi com o “MeSH term: Developmental disabilities” e “Risk factors”. “*Medical subject headings*”.

Os estudos selecionados das bases de dados foram colocados no Mendeley, um gerenciador de referências bibliográficas gratuito que de forma eletrônica pode ser selecionados e apagados os artigos repetidos. Os artigos restantes foram revisados por quatro pesquisadores independentes para a análise dos resumos e selecionaram aqueles que utilizaram o mesmo desfecho e a questão da pesquisa, onde resultaram 79 artigos. Na etapa seguinte dois pesquisadores independentes fizeram a avaliação de risco de vieses, utilizando a escala “Newcastle Ottawa Scale” (NOS) (62) que avalia a qualidade dos estudos e o risco de viés para auxiliar na revisão, e não utilizado como critério de exclusão. O menor escore foi 5 em apenas 2 artigos, onde o valor máximo é 9. Aqueles que foram incluídos e excluídos passaram por uma concordância final. Após a análise qualitativa pelo NOS, os 79 artigos foram revisados pelo autor e feito a sua elegibilidade para metanálise, retirando os artigos sem análise de taxa de risco associados à atraso do desenvolvimento infantil. Finalizando 11 artigos para ser usado no “*software R*” para a metanálise dos dados obtidos. R é um instrumento robusto de computação gráfica e estatística, de código aberto (*open source*) e gratuito, um ambiente onde as técnicas estatísticas são usadas.

A metanálise é uma análise estatística que auxilia a identificar, avaliar e sintetizar os dados de vários estudos semelhantes e selecionados a partir de uma busca nas bases de dados, com a possibilidade de reunir conclusões do desfecho. Utilizando-se de ferramentas estatísticas apropriadas calculando-se a heterogeneidade e síntese dos dados. A heterogeneidade é uma medida de avaliação quando o efeito não é semelhante entre os estudos, e não pode ser explicado pelo erro amostral. Sendo um valor baixo o desejado.

## 5) Resultados

O resultado das buscas nas bases de dados resultou em 1880 artigos, ficando no final 1821 após a exclusão de artigos repetidos para a análise dos títulos e resumos. Desta análise 79 artigos foram elegíveis para a aplicação do NOS. Quarenta e um dos 79 artigos tratavam do tema prematuridade e avaliação do desenvolvimento ao longo dos primeiros anos. Seis estudos avaliaram o desenvolvimento até os 2 anos, e cinco estudos acompanharam acima dos 2 anos. Além da variação do tempo em que foram avaliados, os instrumentos utilizados para avaliar o desenvolvimento foi variado também. Para a metanálise foi utilizado 11 artigos, pois esses tinham as informações necessárias de risco para atraso do desenvolvimento em função do desfecho em estudo. Desses estudos todos tratavam de prematuros e problemas de atraso do neurodesenvolvimento, sendo o *Bayley* e o *Ages and Stage Questionnaire* os instrumentos usados para avaliar o desenvolvimento infantil em dois estudos cada um deles, e nos restantes estudos foram instrumentos de uso regional à localidade. Na Tabela 1 está sumarizado os dados essenciais de cada estudo utilizados para a metanálise, e na Tabela 2 o resultado da metanálise geral evidencia que nascer prematuro apresenta um risco 1,7 vezes maior para apresentar atraso no desenvolvimento infantil quando comparados com um nascimento a termo. Apresentando uma heterogeneidade substancial de 78%.

Por esta razão foi feita a análise dos subgrupos, dos prematuros extremos com àqueles moderados (Tabela 3) com valor-p de 0,9740, a análise do tipo de instrumento utilizado (Tabela 4) com valor-p de 0,4366 e a análise do tempo de seguimento em que as crianças foram avaliadas (“*follow-up*”) (Tabela 5) com valor-p de 0,7025, como forma de entender esta elevada heterogeneidade. Assim como, uma análise de meta-regressão (Figura 2) que mostra que é possível inferir que quanto mais idade a criança estiver, quando da avaliação do desenvolvimento, menor a probabilidade de apresentar um atraso. Existe uma “tendência” a redução do aumento da chance de atraso no desenvolvimento, na magnitude de -0.0968 /ano, mas o valor-p dessa análise é 0.1794, não significativo. Outro resultado relevante é o  $I^2$  (*residual heterogeneity / unaccounted variability*): 72.84%. Isso significa que a análise de meta-regressão não explicou 72,84% da heterogeneidade observada.(63)

## 6) Discussão

A prematuridade é o agravo que mais impacta no desenvolvimento infantil e esta revisão e a metanálise apresentada evidencia este risco de 1,7 vezes mais chance de apresentar atrasos. A literatura está repleta de artigos sobre este desfecho e a maioria trata do assunto

prematuridade, com o fato já relatado do aumento significativo da faixa dos tardios e quase termo.

Dentre os fatores de risco os prematuros reúnem diferentes taxas de risco para o atraso do desenvolvimento, dependente da sua idade gestacional. Um prematuro tardio (34 a 37 semanas incompletas) tem 50% de chance de ter um atraso do desenvolvimento quando comparado com um bebê que nasce a termo.(64) Schonhaut conduziu um estudo de prevalência com diferentes idades gestacionais, avaliando o desenvolvimento infantil de 1667 participantes aos 9 e 18 meses de idade, evidenciando uma tendência linear de atraso do desenvolvimento com uma razão de prevalência (ORs) de 1,56 para o grupo de quase termo, comparando com os nascidos a termo.(11) O fato de não serem tão prematuros pode significar menor chance, mas não sem risco, pois o cérebro ainda está imaturo e apresenta maior vulnerabilidade às injúrias, aos danos que as intercorrências decorrentes do parto prematuro podem causar. É na fase tardia da gestação onde 25% do cerebelo mais se desenvolve (65). Dos estudos avaliados muitos foram com prematuros extremos e de muito baixo peso, já bem determinado como um dos principais fatores de risco associado a atraso do desenvolvimento. Com os prematuros tardios os estudos são em bem menor número, apesar de eles fazerem parte de 9% de todos os nascidos vivos dos EUA e correspondem a 70% de todos os prematuros.(66) E com os bebês quase termo no Brasil eles representam quase 1/3 de todos os nascidos.(16)

O tipo de parto e as complicações conhecidas como a disfunção respiratória grave do RN, apneia, hipoglicemia e a hiperbilirrubinemia, podem causar ou precipitar morte celular no cérebro imaturo. E é na segunda metade da gestação que ocorre os maiores eventos de organização dos neurônios.(67)

Os prematuros tardios são os que menos tem acesso aos programas de intervenção precoce e de seguimento de prematuros, pois culturalmente são de menor importância tanto na população em geral quanto na área médica. No seguimento de prematuros tardios eles apresentam maior taxa de transtornos de aprendizagem, assim como de deficiência intelectual e paralisia cerebral. (60)(61) Assim como eles tem duas vezes mais chance de precisar de sala de recursos especiais na escola quando comparados com os bebês a termo.(68)

No outro extremo estão os bebês de muito baixo peso e extremamente prematuros com menos de 500 g, que se encontram no limite da viabilidade.

A depressão materna durante a gestação e puerperal tem sido motivo de estudo como fator de risco, pois este transtorno causa uma diminuição na interação com o bebê e conseqüente baixo estímulo. Em alguns estudos esta associação não é significativa, provavelmente decorrente da



metodologia utilizada para avaliar este transtorno, em outros apresenta uma razão de Odds de 1,78 e um  $p < 0,046$ .(69)(8)

Inúmeros trabalhos avaliam o desfecho atrasos do desenvolvimento infantil com diferentes fatores de risco, sendo a maioria com o principal fator de risco, a prematuridade. Mas, carecem de uma análise mais sofisticada, como a análise multivariada para que se possa quantificar o peso de cada fator de risco. Para isto sugere-se uma padronização dos critérios de seleção, do tipo de instrumento utilizado para avaliação do atraso.

Para avaliar desenvolvimento infantil diversos instrumentos podem ser utilizados, mas para uma análise de resultados uma uniformidade traria uma informação mais robusta.(11) Em 7 artigos da metanálise foram 7 instrumentos diferentes, fator este possível de explicar a heterogeneidade elevada da metanálise, mas na análise dos subgrupos este dado não evidenciou que os dois instrumentos mais usados fossem muito diferentes do grupo de instrumentos variados. Assim como na análise dos grupos com a idade gestacional e com o tempo de seguimento e da avaliação do desenvolvimento.

O objetivo de uma metanálise é de quantificarmos a média do tamanho de efeito e do quanto os estudos dispersam desta média. E a heterogeneidade serve para medir esta dispersão, mas a implicância clínica é que varia, mas não nos diz o quanto varia. E não é afetada pelo número de artigos da metanálise.(70)

As unidades de cuidados intensivos neonatais tem conseguido um aumento na taxa de sobrevivência. O aumento da taxa de periviabilidade não necessariamente condiz com taxas menores de deficiências do neurodesenvolvimento. Estudos demonstram diminuição, outros aumento ou sem mudanças. Os diferentes métodos de avaliação do desenvolvimento pode ser uma das razões para os diferentes resultados.(71)(72)(73) Essa variação traz a preocupação com relação aos custos de longo prazo dos sobreviventes com deficiências do neurodesenvolvimento. A idade gestacional e o peso do nascimento, isolados ou não, são fatores críticos que afetam a sobrevivência, associados a outros problemas perinatais que podem levar a uma taxa de quase 60% de problemas do neurodesenvolvimento entre os sobreviventes.(71) As deficiências do neurodesenvolvimento e cognitiva nos prematuros extremos e naqueles de muito baixo peso ao nascer são transculturais e para todos os grupos socioeconômicos.(74)(75) A decisão de ressuscitar bebês de alto risco permanece controversa, não há um consenso e existe diretrizes para auxiliar os profissionais, mas a participação dos pais na decisão é recomendada, quando for algo previsível.(76)

Renda familiar e escolaridade materna são fatores de risco passíveis de serem modificados e dependem tanto de uma política pública quanto de investimento pessoal, assim como uma

assistência pré-natal adequada.

A revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais tem aumentado nas últimas décadas e eles auxiliam na avaliação objetiva dos resultados, com maior evidência científica, assim como maior precisão das estimativas combinadas. Por serem estudos observacionais, e que já aconteceram, as limitações frente aos vieses de publicação e de seleção devem ser previstos, assim como a heterogeneidade de populações, desenhos e desfechos é esperada neste tipo de estudo. O uso do NOS como instrumento de avaliação do risco de viés, auxilia na avaliação da qualidade dos estudos usados na análise final.(77)

Nestes estudos de coorte os fatores de risco não podem ser randomizados, pois são fatores múltiplos e de características multifatoriais, e não passíveis de expor humanos para tal pesquisa. Mas, podem oferecer ferramentas para entender e quantificar fontes de variados resultados.(77)

## 7) Conclusão

Esta revisão sistemática e metanálise evidencia o que os inúmeros artigos também mostram, mas traz o foco para que novos estudos possam ser feitos, de base populacional com análises multivariadas e que se use instrumentos de avaliação do desenvolvimento infantil de consenso internacional, com análises estatísticas robustas que permitam colocar um peso em cada fator de risco, para que além de uma forma hierárquica se possa ter um taxa de risco para cada fator.

Há uma cultura do nascimento planejado que determina a idade gestacional de um bebê, desconsiderando o risco a médio e longo prazo que um bebê terá quando ele entrar na vida escolar. Esta revisão permite que o foco recaia sobre os prematuros tardios e os quase termo, que culturalmente e cientificamente considerados como maduros, por terem algumas vezes um bom peso e que não apresentam maiores complicações neonatais, como os prematuros extremos e moderados apresentam.

## 8) Referências Bibliográficas

1. Zigler EF, Garbarino J, Ganzel B. The Human Ecology of Early Risk. *Handb Early Child Interv.* 2011;(May):76–93.
2. Halpern R, Barros AJD, Matijasevich A, Santos IS, Victora CG, Barros FC. Developmental status at age 12 months according to birth weight and family income: a comparison of two Brazilian birth cohorts. *Cad Saude Publica.* 2008;24 Suppl 3:S444–50.
3. D.R. DM, J.C. C, I.S. S, A.J.D. B, A. M, R. H, et al. Risk factors for suspected developmental delay at age 2 years in a Brazilian birth cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol* [Internet]. 2010 May;24(3):211–21. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed11&NEWS=N&AN=358606342>
4. Victora CG. The Role of Conceptual Frameworks in Epidemiological Analysis: A Hierarchical Approach. *Int J Epidemiol.* 1997;26(1):224–7.
5. Giannoni PP, Kass PH. Predictors of Developmental Outcomes of High-Risk and Developmentally Delayed Infants and Children Enrolled in a State Early Childhood Intervention Program. *INFANTS YOUNG Child.* 2012;25(3):244–64.
6. Boyle CA, Boulet S, Schieve LA, Cohen RA, Blumberg SJ, Yeargin-Allsopp M, et al. Trends in the Prevalence of Developmental Disabilities in US Children, 1997-2008. *Pediatrics.* 2011 Jun;127(6):1034–42.
7. Rydz D, Srour M, Oskoui M, Marget N, Shiller M, Birnbaum R, et al. Screening for developmental delay in the setting of a community pediatric clinic: A prospective assessment of parent-report questionnaires. *Pediatrics.* 2006;118(4).
8. Dagvadorj A, Ganbaatar D, O Balogun O, Yonemoto N, Bavuusuren B, Takehara K, et al. Maternal socio-demographic and psychological predictors for risk of developmental delays among young children in Mongolia. *BMC Pediatr.* 2018 Feb;18(1):68.
9. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: A systematic analysis and implications. *Lancet* [Internet]. 2012;379(9832):2162–72. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60820-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60820-4)
10. Gladstone M, Oliver C, Van Den Broek N. Survival, Morbidity, Growth and Developmental Delay for Babies Born Preterm in Low and Middle Income Countries - A Systematic Review of Outcomes Measured e0120566. *PLoS One.* 2015;10(3):1–20.
11. Schonhaut L, Armijo I, Perez M. Gestational age and developmental risk in moderately and late preterm and early term infants. *Pediatrics.* 2015 Apr;135(4):e835-41.
12. Neonatologia DC de. Prevenção da prematuridade – uma intervenção da gestão e da assistência. *SBP* [Internet]. 2018. Available from: [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/20399b-DocCient\\_-\\_Prevencao\\_da\\_prematuridade.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/20399b-DocCient_-_Prevencao_da_prematuridade.pdf)
13. Demestre Guasch X, Raspall Torrent F, Martínez-Nadal S, Vila Cerén C, Elizari Saco MJ, Sala Castellví P. Prematuros tardíos: Una población de riesgo infravalorada. *An Pediatr.* 2009;71(4):291–8.
14. Kugelman A, Colin AA. Late preterm infants: Near term but still in a critical developmental time period. *Pediatrics.* 2013;132(4):741–51.
15. Mathews TJ, MacDorman MF. Infant mortality statistics from the 2006 period linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep.* 2010;58(17):1–31.

16. Barros FC, De Lyra Rabello Neto D, Villar J, Kennedy SH, Silveira MF, Diaz-Rossello JL, et al. Caesarean sections and the prevalence of preterm and early-term births in Brazil: Secondary analyses of national birth registration. *BMJ Open*. 2018;8(8):1–9.
17. Santos IS, Matijasevich A, Silveira MF, Sclowitz IKT, Barros AJD, Victora CG, et al. Associated factors and consequences of late preterm births: Results from the 2004 Pelotas birth cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2008;22(4):350–9.
18. da Silveira MF, Santos IS, Barros AJD, Matijasevich A, Barros FC, Victora CG. Increase in preterm births in Brazil: Review of population-based studies. *Rev Saude Publica*. 2008;42(5):957–64.
19. J.P. B, C.L. R, J.R. B, A.J. M, J.M. M. Impact of early planned birth on child development: A population-based study. *J Paediatr Child Health* [Internet]. 2016;52(Supplement 2):25. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed17&NEWS=N&AN=614023831>
20. Schlapbach LJ, Adams M, Proietti E, Aebischer M, Grunt S, Borradori-Tolsa C, et al. Outcome at two years of age in a Swiss national cohort of extremely preterm infants born between 2000 and 2008. *BMC Pediatr*. 2012;12.
21. Ariès P. História Social da Criança e da Família. Terceira E. LTC; 2021. 400 p.
22. Feldman H. The History of Developmental Behavioral Pediatrics-. In: Carey, William; Crocker, Allen; Coleman, William; Elias, Ellen; Feldman H, editor. *Developmental-Behavioral Pediatrics*. Fourth. Saunders Elsevier; 2009. p. 1.
23. Kanner L. A History of the Care and Study of the Mentally Retarded. Springfield I, editor. Thomas, Charles C; 1964.
24. Biasini FJ, Grupe L, Huffman L, Bray NW. Mental retardation: A symptom and a syndrome. *Child Adolesc Psychol Disord A Compr Textb Oxford Textb Clin Psychol*. 1999;6–23.
25. Mahnke C. The growth and development of a specialty: The history of pediatrics. *Clin Pediatr (Phila)*. 2000;39(12):705-714. 2000;(December).
26. Darwin C. A Biographical Sketch of an Infant. *Am J Dis Child*. 1977;131(8):909–12.
27. Gesell A, Development YUC of C. An Atlas of Infant Behavior [Internet]. Yale University Press; 1934. (An Atlas of Infant Behavior). Available from: [https://books.google.com.br/books?id=tv\\_lzAEACAAJ](https://books.google.com.br/books?id=tv_lzAEACAAJ)
28. Philip AGS. The evolution of neonatology. *Pediatr Res*. 2005;58(4):799–815.
29. Haggerty RJ, Friedman SB. History of developmental-behavioral pediatrics. *J Dev Behav Pediatr*. 2003;24(1 SUPPL.).
30. Halpern R. Manual de pediatria do desenvolvimento e comportamento. 1 edição. Inglez K, editor. Manole; 2015. 1–14 p.
31. Cicchetti; Cohen D. *Developmental Psychopathology*. 1 edition. Cicchetti and Cohen D, editor. 1995. 291-314-Vol 1 p.
32. Brenner C. Noções básicas de psicanálise. 3 edição. 1975.
33. Dias E. A Teoria do amadurecimento de Donald Winnicott. 4 Edição. DWW editorial; 2017.
34. Garner AS. Thinking developmentally: The next evolution in models of health. *J Dev Behav Pediatr*. 2016;37(7):579–84.
35. Plomin R, Daniels D. Why are children in the same family so different from one another? *Interpers Dev*. 2017;46(April):371–90.
36. Caron C, Rutter M. Caron\_Rutter\_1991. 1991;32(7):1063–80.
37. Halpern R, Barros AJD, Matijasevich A, Santos IS, Victora CG, Barros FC, et al. Developmental status at age 12 months according to birth weight and family income: A

- comparison of two Brazilian birth cohorts. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2008;24(SUPPL.3):S444–50. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/csp/v24s3/10.pdf>
38. de Moura DR, Costa JC, Santos IS, Barros AJD, Matijasevich A, Halpern R, et al. Risk factors for suspected developmental delay at age 2 years in a Brazilian birth cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2010 May;24(3):211–21.
  39. Gutman LM, Sameroff AJ, Cole R. Academic Growth Curve Trajectories from 1st Grade to 12th Grade: Effects of Multiple Social Risk Factors and Preschool Child Factors. *Dev Psychol*. 2003;39(4):777–90.
  40. McDonald S, Kehler H, Bayrampour H, Fraser-Lee N, Tough S, S. M, et al. Risk and protective factors in early child development: Results from the All Our Babies (AOB) pregnancy cohort. *Res Dev Disabil* [Internet]. 2016 Nov;58:20–30. Available from: <http://www.elsevier.com/locate/redevdis>
  41. Potijk MR, Kerstjens JM, Bos AF, Reijneveld SA, de Winter AF. Developmental delay in moderately preterm-born children with low socioeconomic status: risks multiply. *J Pediatr*. 2013 Nov;163(5):1289–95.
  42. Tough SC, Siever JE, Leew S, Johnston DW, Benzies K, Clark D. Maternal mental health predicts risk of developmental problems at 3 years of age: follow up of a community based trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2008 May;8:16.
  43. Andersson L, Sundström-Poromaa I, Wulff M, Åström M, Bixo M. Depression and anxiety during pregnancy and six months postpartum: A follow-up study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85(8):937–44.
  44. D.R. M, J.C. C, I.S. S, A.J.D. B, A. M, R. H, et al. Natural history of suspected developmental delay between 12 and 24 months of age in the 2004 Pelotas birth cohort. *J Paediatr Child Health* [Internet]. 2010;46(6):329–36. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed11&NEWS=N&AN=359050641>
  45. Mathews TJ MM. Infant mortality statistics from the 2006 period linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep*. 2010;58(17):1–31.
  46. J.P. B, C.L. R, J.R. B, A.J. M, J.M. M. Planned birth before 39 weeks and child development: A population-based study. *Pediatrics* [Internet]. 2016;138(6):e20162002. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/138/6/e20161424.full.pdf?download=true>
  47. Kapellou O, Counsell SJ, Kennea N, Dyet L, Saeed N, Stark J, et al. Abnormal cortical development after premature birth shown by altered allometric scaling of brain growth. *PLoS Med*. 2006;3(8):1382–90.
  48. Kim DJ, Davis EP, Sandman CA, Sporns O, O'Donnell BF, Buss C, et al. Longer gestation is associated with more efficient brain networks in preadolescent children. *Neuroimage* [Internet]. 2014;100:619–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.06.048>
  49. Johnson S, Evans TA, Draper ES, Field DJ, Manktelow BN, Marlow N, et al. Neurodevelopmental outcomes following late and moderate prematurity: a population-based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015 Jul;100(4):F301-8.
  50. Spinillo A, Montanari L, Gardella B, Roccio M, Stronati M, Fazzi E. Infant sex, obstetric risk factors, and 2-year neurodevelopmental outcome among preterm infants. *Dev Med Child Neurol*. 2009 Jul;51(7):518–25.
  51. Stevenson DK, Tyson JE, Korones SB, Bauer CR, Stoll BJ, Papile LA, et al. Sex differences in outcomes of very low birthweight infants: The newborn male disadvantage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000;83(3).

52. Hintz SR, Kendrick DE, Vohr BR, Poole WK, Higgins RD, Network NNR. Gender differences in neurodevelopmental outcomes among extremely preterm, extremely-low-birthweight infants. *ACTA Paediatr.* 2006;95(10):1239–48.
53. Lubsen J, Vohr B, Myers E, Hampson M, Lacadie C, Schneider KC, et al. Microstructural and Functional Connectivity in the Developing Preterm Brain. *Semin Perinatol* [Internet]. 2011;35(1):34–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2010.10.006>
54. Halpern R, Giugliani ERJ, Victora CG, Barros FC, Horta BL. Fatores de risco para suspeita de atraso no desenvolvimento neuropsicomotor aos 12 meses de vida. *J Pediatr (Rio J)*. 2000;76(6):421–8.
55. Barros FC, Victora CG, Morris SS, Halpern R, Horta BL, Tomasi E. Breast feeding, pacifier use and infant development at 12 months of age: a birth cohort study in Brazil. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1997 Oct;11(4):441–50.
56. Chiu W-C, Liao H-F, Chang P-J, Chen P-C, Chen YC. Duration of breast feeding and risk of developmental delay in Taiwanese children: a nationwide birth cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2011 Nov;25(6):519–27.
57. Hinkle SN, Sharma AJ, Kim SY, Schieve LA. Maternal prepregnancy weight status and associations with children’s development and disabilities at kindergarten. *Int J Obes (Lond)*. 2013 Oct;37(10):1344–51.
58. Van Lieshout RJ, Taylor VH, Boyle MH. Pre-pregnancy and pregnancy obesity and neurodevelopmental outcomes in offspring: A systematic review. *Obes Rev.* 2011;12(5):548–59.
59. Denison FC, Roberts KA, Barr SM, Norman JE. Obesity, pregnancy, inflammation, and vascular function. *Reproduction.* 2010;140(3):373–85.
60. Chyl LJ, Lee HC, Hintz SR, Gould JB, Sutcliffe TL. School outcomes of late preterm infants: Special needs and challenges for infants born at 32- To 36-week gestation. *Obstet Gynecol Surv.* 2008;63(11):691–2.
61. Petrini JR, Dias T, McCormick MC, Massolo ML, Green NS, Escobar GJ. Increased Risk of Adverse Neurological Development for Late Preterm Infants. *J Pediatr.* 2009;154(2).
62. Wells GA, Shea B, O’Connell D, Peterson J W V. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Semant Sch.* 2014;
63. Cochrane handbook training chapter-10#section-10-16 [Internet]. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-10#section-10-16>
64. Woythaler MA, McCormick MC, Smith VC. Late preterm infants have worse 24-month neurodevelopmental outcomes than term infants. *Pediatrics.* 2011 Mar;127(3):e622-9.
65. Limperopoulos C, Soul JS, Gauvreau K, Huppi PS, Warfield SK, Bassan H, et al. Late gestation cerebellar growth is rapid and impeded by premature birth. *Pediatrics.* 2005;115(3):688–95.
66. CDC. National Center for Health Statistics. National vital statistics: births: final data 2006. Centers for Disease Control and Prevention. Available at: [www.cdc.gov/nchs/nvss/birth\\_products.htm](http://www.cdc.gov/nchs/nvss/birth_products.htm).
67. Kinney HC. The Near-Term (Late Preterm) Human Brain and Risk for Periventricular Leukomalacia: A Review. *Semin Perinatol.* 2006;30(2):81–8.
68. Van Baar AL, Vermaas J, Knots E, De Kleine MJK, Soons P. Functioning at school age of moderately preterm children born at 32 to 36 weeks’ gestational age. *Pediatrics.* 2009;124(1):251–7.
69. McDonald S, Kehler H, Bayrampour H, Fraser-Lee N, Tough S. Risk and protective

- factors in early child development: Results from the All Our Babies (AOB) pregnancy cohort. *Res Dev Disabil*. 2016 Nov;58:20–30.
70. Borenstein M, Higgins JPT, Hedges L V., Rothstein HR. Basics of meta-analysis: I2 is not an absolute measure of heterogeneity. *Res Synth Methods*. 2017;8(1):5–18.
  71. Inoue H, Ochiai M, Sakai Y, Yasuoka K, Tanaka K, Ichiyama M, et al. Neurodevelopmental Outcomes in Infants With Birth Weight  $\leq 500$  g at 3 Years of Age. *Pediatrics*. 2018 Dec;142(6).
  72. Ecker JL, Kaimal A, Mercer BM, Blackwell SC, deRegnier RAO, Farrell RM, et al. Periviable birth: Interim update. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2016;215(2):B2-B12.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2016.04.017>
  73. Tyson JE, Parikh NA, Langer J, Green C, Higgins RD. Intensive care for extreme prematurity--moving beyond gestational age. *N Engl J Med*. 2008 Apr;358(16):1672–81.
  74. Baron IS, Erickson K, Ahronovich MD, Baker R, Litman FR. Neuropsychological and Behavioral Outcomes of Extremely Low Birth Weight at Age Three. *Dev Neuropsychol*. 2011;36(1):5–21.
  75. Mikkola K, Ritari N, Tommiska V, Salokorpi T, Lehtonen L, Tammela O, et al. Neurodevelopmental outcome at 5 years of age of a national cohort of extremely low birth weight infants who were born in 1996-1997. *Pediatrics*. 2005 Dec;116(6):1391–400.
  76. Batton DG, Stark AR, Adamkin DH, Bell EF, Bhutani VK, Denson SE, et al. Clinical report - Antenatal counseling regarding resuscitation at an extremely low gestational age. *Pediatrics*. 2009;124(1):422–7.
  77. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: A proposal for reporting. *J Am Med Assoc*. 2000;283(15):2008–12.

Apêndice

Artigo:

Fatores de risco associados ao atraso de desenvolvimento infantil:  
uma Revisão Sistemática e Metanálise

Introdução:

O atraso do desenvolvimento infantil é um desfecho que reúne uma complexa relação de diferentes fatores genéticos, biológicos, sociais e ambientais.(1) Na intrínseca relação da natureza com o ambiente, há uma hierarquia dos fatores de risco, que se estabelece em níveis diferentes na determinação dos atrasos. (Figura 1) Halpern e Barros utilizaram uma abordagem epidemiológica em suas pesquisas através de um modelo hierarquizado dos fatores de risco, para quantificar a contribuição de cada fator.(2)(3) Esse tipo de construção tem sido proposta para análise multivariada, pois alguns fatores de risco são condicionantes a outros, com efeito cumulativo para o desfecho.(4)

Os atrasos do desenvolvimento e comportamento infantil são frequentes na prática clínica, na proporção de uma em cada seis crianças (12 a 16%).(5)(6)(7) A principal causa biológica dessa prevalência recai sobre os nascimentos pré-termo e os de baixo peso ao nascimento(8), onde os prematuros são a segunda maior causa de morte em crianças até os 5 anos de idade (9), e a taxa de mortes no período neonatal subiu de 36% para 43% em 20 anos (1990 a 2011).(10) A prematuridade tem sido estratificada em diferentes grupos, pois o risco para agravos modifica-se conforme a idade gestacional.(11)(12)

Nos países desenvolvidos tem sido observado nas últimas décadas a redução na taxa de natalidade e um relativo aumento na diminuição da idade gestacional dos nascimentos.(11)(9)(13) Os prematuros tardios compreendem a fração que mais cresce dos neonatos, chegando a aproximadamente 74% de todos os pré-termo e apresentam uma taxa de mortalidade três vezes maior que os bebês a termo.(14)(15) No Brasil, 10% de todos os nascimentos foram de prematuros com menos de 37 semanas, mas aqueles chamados de quase termo chegam a quase 30% de todos os nascidos,(16) chegando a quase 900 mil de recém-nascidos com idade gestacional entre 37 e 38 semanas.(16)(17) Esses dados podem ser melhor assimilados pelo aumento das primíparas tardias, com aumento de gestação de risco, às gestações múltiplas mais prevalentes, da melhor técnica de monitoração da gestação e do parto e pelo aumento de cesarianas eletivas sem trabalho de parto associado.  
(11)(16)(18)(17)(19)(20)



Os fatores de risco nem sempre são quantificados e o peso de cada um deles na determinação dos atrasos ainda não está bem determinado. A determinação de risco com múltiplas variáveis nos estudos que avaliaram risco atribuível ou risco atribuível na população, que são análises bivariadas, não podem ser extrapolados. O objetivo deste estudo é conhecer os fatores de risco que estão associados no atraso do desenvolvimento infantil, integrando os diferentes resultados dos artigos analisados sob a metodologia da revisão sistemática de estudos observacionais seguido de metanálise, buscando expor dados estatísticos de estudos de coorte que avaliam o risco, a fim de compor um dado único como auxílio desta revisão.

#### Material e Métodos:

Este estudo de revisão sistemática e metanálise seguiu as diretrizes do PRISMA (*“Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses”*) e foi registrado no PROSPERO (*“International Prospective Register of Systematic Reviews”*) em Abril de 2020 – CRD42020139172.

#### Estratégia de busca e seleção

A revisão teve como questão de pesquisa os fatores de risco para o atraso do desenvolvimento, sendo o desfecho atraso do desenvolvimento infantil, em estudos observacionais de coorte, onde os critérios de elegibilidade foram todos que abordaram atrasos do desenvolvimento infantil associados a fatores de risco, publicados na língua inglesa, português e espanhol, nos últimos 30 anos.

As bases de dados pesquisadas foram PubMed, MedLine, Embase e Web of science e a estratégia de busca foi com o “MeSH term: Developmental disabilities” e “Risk factors”.

#### Avaliação de risco e viés

Os estudos selecionados das bases de dados foram analisados por quatro pesquisadores independentes. Após a eliminação dos estudos repetidos foi feita a análise dos resumos, onde cada estudo foi analisado nos seguintes itens: desenho do estudo, desfecho, amostra e análise de risco. Na etapa seguinte dois pesquisadores independentes fizeram a avaliação de risco de vieses, utilizando a escala “Newcastle Ottawa” (NOS) (21) que avalia a qualidade dos estudos e o risco de viés para auxiliar na revisão e não foi utilizado como critério de exclusão. O menor escore foi 5 em apenas 2 artigos, onde o valor máximo é 9. Aqueles que foram incluídos e excluídos passaram por uma concordância final.

#### Extração e análise dos dados

Dessa análise de viés resultou 79 artigos que foram revisados pelo autor e feito a sua elegibilidade para metanálise, como critério de exclusão artigos sem análise de taxa de risco associados à atraso do desenvolvimento infantil. Finalizando 11 artigos selecionados para ser usado o “*software R*” para a metanálise dos dados obtidos.

A metanálise é uma análise estatística que auxilia a identificar, avaliar e sintetizar os dados de vários estudos semelhantes e selecionados a partir de uma busca nas bases de dados, com a possibilidade de reunir conclusões do desfecho. Utilizando-se de ferramentas estatísticas apropriadas calculando-se a heterogeneidade e síntese dos dados.

#### Resultados:

As buscas nas bases de dados resultaram em 1880 artigos, restando ao final 1821 estudos após a exclusão de artigos repetidos para a análise dos títulos e resumos. Dessa análise, foram elegíveis 79 artigos para a aplicação do NOS. Quarenta e um dos 79 artigos tratavam do tema prematuridade e avaliação do desenvolvimento ao longo dos primeiros anos. Seis estudos avaliaram o desenvolvimento até os 2 anos, e cinco estudos acompanharam acima dos 2 anos. Além da variação do tempo em que foram avaliados, os instrumentos utilizados para avaliar o desenvolvimento também variavam. Para a metanálise foram utilizados 11 artigos, pois esses tinham as informações necessárias de risco para atraso do desenvolvimento em função do desfecho em estudo. Todos os estudos selecionados tratavam de prematuros e problemas de atraso do neurodesenvolvimento, sendo o *Bayley* e o *Ages and Stage Questionnaire* os instrumentos usados para avaliar o desenvolvimento infantil em dois estudos cada um deles, e nos restantes estudos foram instrumentos de uso regional à localidade. Na Tabela 2 está sumarizado os dados essenciais de cada estudo utilizados para a metanálise, e na Figura 2 o resultado da metanálise geral evidencia que nascer prematuro apresenta um risco 1,7 vezes maior para ter atraso no desenvolvimento infantil, quando comparados com um nascimento a termo. Apresentando uma heterogeneidade substancial de 78%.

Por esta razão foi feita a análise dos subgrupos, dos prematuros extremos com àqueles moderados com valor-p de 0,9740, a análise do tipo de instrumento utilizado com valor-p de 0,4366 e a análise do tempo de seguimento em que as crianças foram avaliadas (“*follow-up*”) com valor-p de 0,7025, como forma de entender esta elevada heterogeneidade. Assim como, uma análise de meta-regressão (Figura 3) que mostra que é possível inferir que quanto mais idade a criança estiver, quando da avaliação do desenvolvimento, menor a probabilidade de apresentar um atraso. Existe uma “tendência” a redução do aumento da chance de atraso no desenvolvimento, na magnitude de -0.0968 /ano, mas o valor-p dessa análise é 0.1794, não

significativo. Outro resultado relevante é o  $I^2$  (*residual heterogeneity / unaccounted variability*): 72.84%. Isso significa que a análise de meta-regressão não explicou 72,84% da heterogeneidade observada.(22)

#### Discussão:

A prematuridade é o agravo que mais impacta no desenvolvimento infantil e esta revisão e a metanálise apresentada evidencia este risco de 1,7 vezes mais chance de apresentar atrasos. A literatura está repleta de artigos sobre este desfecho e a maioria trata do assunto prematuridade, com o fato já relatado do aumento significativo da faixa dos tardios e quase termo.

Dentre os fatores de risco, os prematuros reúnem diferentes taxas de risco para o atraso do desenvolvimento dependente da sua idade gestacional. Um prematuro tardio (34 a 37 semanas incompletas) tem 50% de chance de ter um atraso do desenvolvimento quando comparado com um bebê que nasce a termo.(23) Schonhaut conduziu um estudo de prevalência com diferentes idades gestacionais, avaliando o desenvolvimento infantil de 1667 participantes aos 9 e 18 meses de idade, evidenciando uma tendência linear de atraso do desenvolvimento com uma razão de prevalência (ORs) de 1,56 para o grupo de quase termo, comparando com os nascidos a termo.(11) O fato de não serem tão prematuros pode significar menor chance, mas não sem risco, pois o cérebro ainda está imaturo e apresenta maior vulnerabilidade às injúrias, aos danos que as intercorrências decorrentes do parto prematuro podem causar. É na fase tardia da gestação onde 25% do cerebelo mais se desenvolve (24). Dos estudos avaliados muitos foram com prematuros extremos e de muito baixo peso, já bem determinado como um dos principais fatores de risco associado a atraso do desenvolvimento.

Com os prematuros tardios os estudos são em bem menor número, apesar de eles fazerem parte de 9% de todos os nascidos vivos dos EUA e correspondem a 70% de todos os prematuros.(25) E com os bebês quase termo no Brasil eles representam quase 1/3 de todos os nascidos.(16)

O tipo de parto e as complicações conhecidas como a disfunção respiratória grave do recém-nascido, apneia, hipoglicemia e a hiperbilirrubinemia, podem causar ou precipitar morte celular no cérebro imaturo. E é na segunda metade da gestação que ocorre os maiores eventos de organização dos neurônios.(26)

Os prematuros tardios são os que menos tem acesso aos programas de intervenção precoce e de seguimento de prematuros, pois culturalmente são de menor importância tanto na população em geral quanto na área médica. No seguimento de prematuros tardios eles

apresentam maior taxa de transtornos de aprendizagem, assim como de deficiência intelectual e paralisia cerebral. (27)(28) Assim como eles tem duas vezes mais chance de precisar de sala de recursos especiais na escola quando comparados com os bebês a termo.(29) No outro extremo estão os bebês de muito baixo peso e extremamente prematuros com menos de 500 g, que se encontram no limite da viabilidade.

A depressão materna durante a gestação e puerperal tem sido motivo de estudo como fator de risco, pois este transtorno causa uma diminuição na interação com o bebê e consequente baixo estímulo. Em alguns estudos esta associação não é significativa, provavelmente decorrente da metodologia utilizada para avaliar este transtorno, em outros apresenta uma razão de Odds de 1,78 e um  $p < 0,046$ .(30)(8)

Inúmeros trabalhos avaliam o desfecho atrasos do desenvolvimento infantil com diferentes fatores de risco, sendo a maioria com o principal fator de risco, a prematuridade. Mas, carecem de uma análise mais sofisticada, como a análise multivariada para que se possa quantificar o peso de cada fator de risco. Para isto sugere-se uma padronização dos critérios de seleção, do tipo de instrumento utilizado para avaliação do atraso.

Para avaliar desenvolvimento infantil diversos instrumentos podem ser utilizados, mas para uma análise de resultados uma uniformidade traria uma informação mais robusta.(11) Em 7 artigos da metanálise foram 7 instrumentos diferentes, fator este possível de explicar a heterogeneidade elevada da metanálise, mas na análise dos subgrupos este dado não evidenciou que os dois instrumentos mais usados fossem muito diferentes do grupo de instrumentos variados. Assim como na análise dos grupos com a idade gestacional e com o tempo de seguimento e da avaliação do desenvolvimento.

O objetivo de uma metanálise é de quantificarmos a média do tamanho de efeito e do quanto os estudos dispersam desta média. E a heterogeneidade serve para medir esta dispersão, mas a implicância clínica é que varia, mas não nos diz o quanto varia. E não é afetada pelo número de artigos da metanálise.(31)

As unidades de cuidados intensivos neonatais tem conseguido um aumento na taxa de sobrevivência. O aumento da taxa de periviabilidade não necessariamente condiz com taxas menores de deficiências do neurodesenvolvimento. Estudos demonstram diminuição, outros aumento ou sem mudanças. Os diferentes métodos de avaliação do desenvolvimento pode ser uma das razões para os diferentes resultados.(32)(33)(34) Essa variação traz a preocupação com relação aos custos de longo prazo dos sobreviventes com deficiências do neurodesenvolvimento. A idade gestacional e o peso do nascimento, isolados ou não, são fatores críticos que afetam a sobrevivência, associados a outros problemas perinatais que

podem levar a uma taxa de quase 60% de problemas do neurodesenvolvimento entre os sobreviventes.(32) As deficiências do neurodesenvolvimento, e cognitiva, nos prematuros extremos e naqueles de muito baixo peso ao nascer, são transculturais e para todos os grupos socioeconômicos.(35)(36) A decisão de ressuscitar bebês de alto risco permanece controversa, não há um consenso e existe diretrizes para auxiliar os profissionais, mas a participação dos pais na decisão é recomendada, quando for algo previsível.(37)

Renda familiar e escolaridade materna são fatores de risco passíveis de serem modificados e dependem tanto de uma política pública quanto de investimento pessoal, assim como uma assistência pré-natal adequada.

A revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais tem aumentado nas últimas décadas e eles auxiliam na avaliação objetiva dos resultados, com maior evidência científica, assim como maior precisão das estimativas combinadas. Por serem estudos observacionais, e que já aconteceram, as limitações frente aos vieses de publicação e de seleção devem ser previstos, assim como a heterogeneidade de populações, desenhos e desfechos é esperada neste tipo de estudo. O uso do NOS como instrumento de avaliação do risco de viés, auxilia na avaliação da qualidade dos estudos usados na análise final.(38)

Nestes estudos de coorte os fatores de risco não podem ser randomizados, pois são fatores múltiplos e de características multifatoriais, e não passíveis de expor humanos para tal pesquisa. Mas, podem oferecer ferramentas para entender e quantificar fontes de variados resultados.(38)

#### Conclusão:

Esta revisão sistemática e metanálise evidencia o que os inúmeros artigos também mostram, mas traz o foco para que novos estudos possam ser feitos, de base populacional com análises multivariadas e que se use instrumentos de avaliação do desenvolvimento infantil de consenso internacional, com análises estatísticas robustas que permitam colocar um peso em cada fator de risco, para que além de uma forma hierárquica se possa ter um taxa de risco para cada fator.

Há uma cultura do nascimento planejado que determina a idade gestacional de um bebê, desconsiderando o risco a médio e longo prazo que um bebê terá quando ele entrar na vida escolar. Esta revisão permite que o foco recaia sobre os prematuros tardios e os quase termo, que culturalmente e cientificamente considerados como maduros, por terem algumas vezes um bom peso e que não apresentam maiores complicações neonatais, como os prematuros extremos e moderados apresentam.

Figura 1 - Fluxograma da Revisão Sistemática

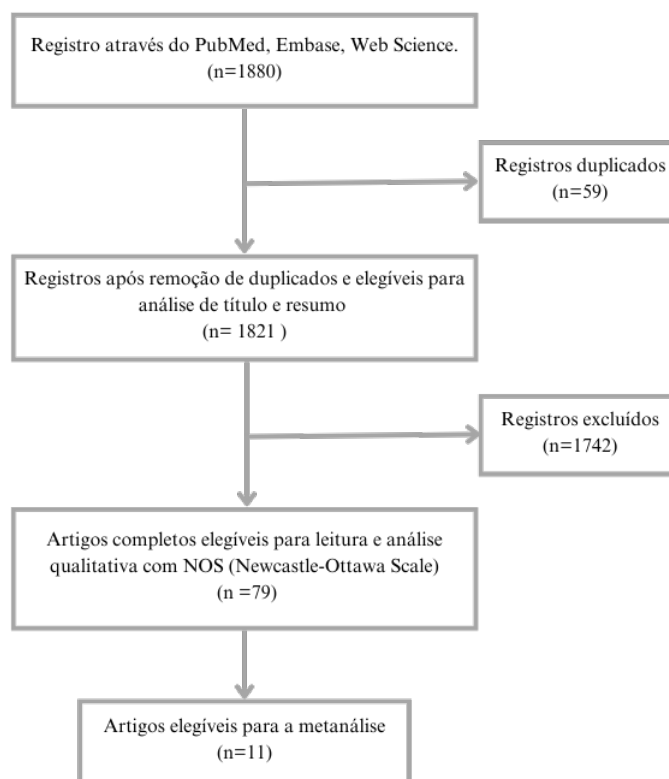


Tabela 1 – Modelo de Fatores de Risco de forma hierárquica

<b>Primeiro Nível Socioeconômicos</b>	<b>Segundo Nível Reprodutivos</b>	<b>Segundo Nível Ambientais / Sociais</b>	<b>Terceiro Nível Nascimento</b>	<b>Quarto Nível Nutrição</b>	<b>Quarto Nível Morbidade</b>
Renda familiar	Pré-natal	Abuso de drogas/álcool	Prematuridade	Desnutrição	Internação neonatal
Educação materna	Gestação múltipla	Violência doméstica	Baixo peso		Icterícia neonatal grave
	Intervalo entre gestação		PIG		
	Depressão materna		RCIU		Perímetro cefálico
	Idade materna e paterna		Apgar 5 min baixo		
	Paridade				
	Parentesco entre pais				

\*PIG: Pequeno para idade gestacional ; RCIU: (retardo crescimento intrauterino)

Tabela 2 – Artigos da metanálise

<b>Autores/Ano/País</b>	<b>“n”</b>	<b>Desfecho</b>	<b>Instrumento de avaliação</b>	<b>Idade da avaliação</b>	<b>NOS</b>	<b>Resultado/Risco OR</b>
Agerholm, H 2011 Dinamarca	175	Atraso desenvolvimento	MAB/Miller assesment	5 anos	9	2,46
Bentley, J 2016 Austrália	153359	Atraso desenvolvimento	AEDC	4 a 6 anos	8	1,25
Brevaut-Malaty, V 2010 França	202	Atraso desenvolvimento	BREV	6 a 10 anos	8	1,28
Hoffman, L 2015 EUA	3790	Atraso desenvolvimento	Bayley	18 a 22 meses	7	1,47
Johnson, S 2015 Inglaterra	638	Atraso desenvolvimento	Parca	2 anos	8	2,19
McDonald, S 2016 Canada	1271	Atraso desenvolvimento	ASQ	1 ano	8	2,32
Moura, D 2010 Brasil	3869	Atraso desenvolvimento	Batelle	2 anos	9	1,74
Nishimura, T 2016 Japão	952	Atraso desenvolvimento	Mullen	2 anos	9	4,40
Potijk, M 2013 Holanda	1470	Atraso desenvolvimento	ASQ	4 anos	9	1,34
Schieve, L 2016 EUA	74565	Atraso desenvolvimento	Clínico/ neurológico	4 anos	9	2,80
Woythaler, M 2011 EUA	7500	Atraso desenvolvimento	Bayley	2 anos	9	1,51

NOS- Newcastle Ottawa Scale

Figura 2 - Metanálise geral

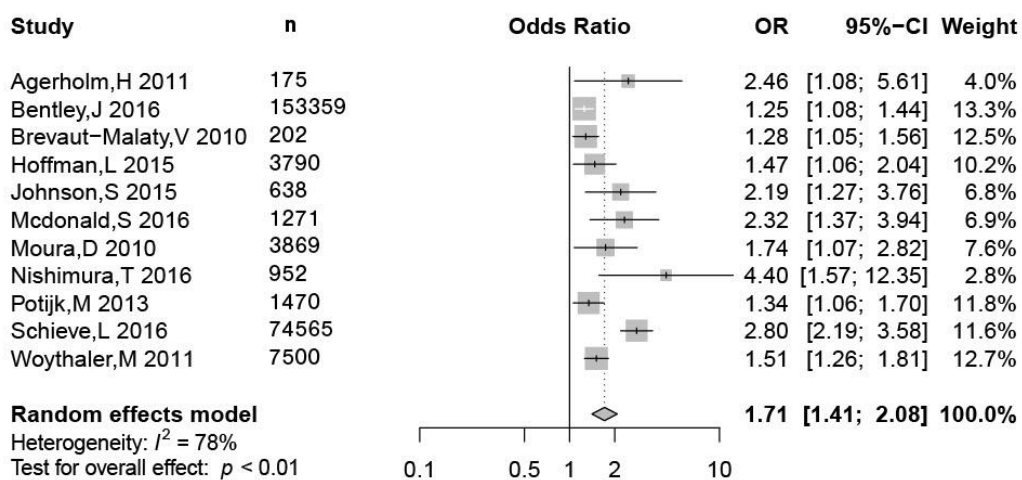
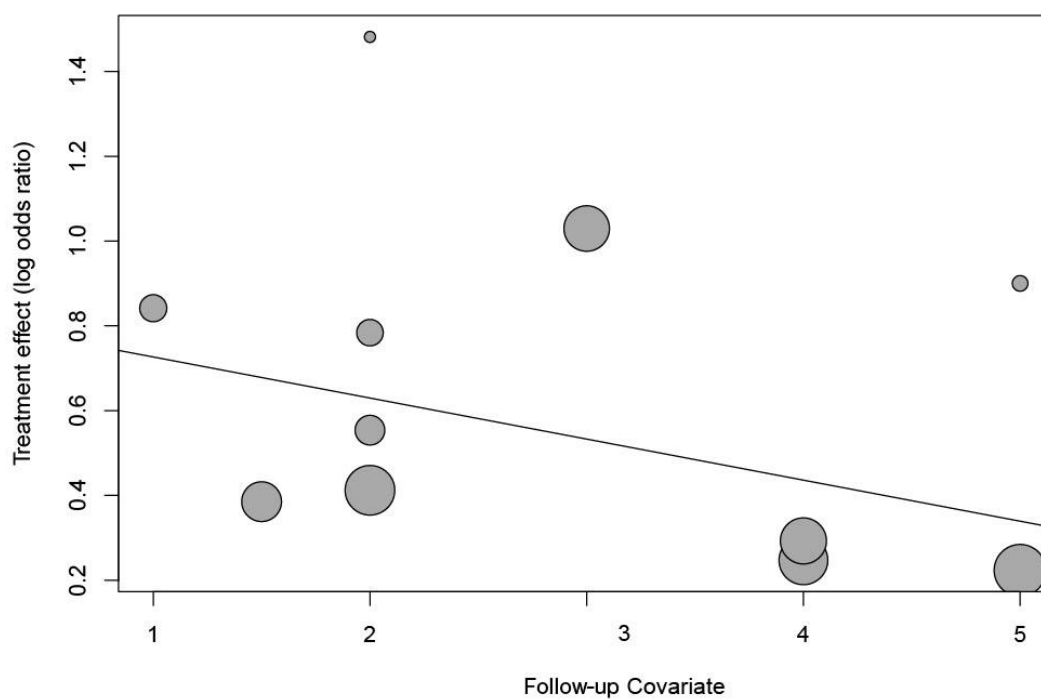


Figura 3 – Meta-regressão-resultado da idade da avaliação do desenvolvimento





## Referências bibliográficas

1. Zigler EF, Garbarino J, Ganzel B. The Human Ecology of Early Risk. *Handb Early Child Interv.* 2011;(May):76–93.
2. Halpern R, Barros AJD, Matijasevich A, Santos IS, Victora CG, Barros FC, et al. Developmental status at age 12 months according to birth weight and family income: A comparison of two Brazilian birth cohorts. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2008;24(SUPPL.3):S444–50. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/csp/v24s3/10.pdf>
3. de Moura DR, Costa JC, Santos IS, Barros AJD, Matijasevich A, Halpern R, et al. Risk factors for suspected developmental delay at age 2 years in a Brazilian birth cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2010 May;24(3):211–21.
4. Victora CG. The Role of Conceptual Frameworks in Epidemiological Analysis: A Hierarchical Approach. *Int J Epidemiol.* 1997;26(1):224–7.
5. Giannoni PP, Kass PH. Predictors of Developmental Outcomes of High-Risk and Developmentally Delayed Infants and Children Enrolled in a State Early Childhood Intervention Program. *INFANTS YOUNG Child.* 2012;25(3):244–64.
6. Boyle CA, Boulet S, Schieve LA, Cohen RA, Blumberg SJ, Yeargin-Allsopp M, et al. Trends in the Prevalence of Developmental Disabilities in US Children, 1997-2008. *Pediatrics.* 2011 Jun;127(6):1034–42.
7. Rydz D, Srour M, Oskoui M, Marget N, Shiller M, Birnbaum R, et al. Screening for developmental delay in the setting of a community pediatric clinic: A prospective assessment of parent-report questionnaires. *Pediatrics.* 2006;118(4).
8. Dagvadorj A, Ganbaatar D, O Balogun O, Yonemoto N, Bavuusuren B, Takehara K, et al. Maternal socio-demographic and psychological predictors for risk of developmental delays among young children in Mongolia. *BMC Pediatr.* 2018 Feb;18(1):68.
9. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: A systematic analysis and implications. *Lancet* [Internet]. 2012;379(9832):2162–72. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60820-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60820-4)
10. Gladstone M, Oliver C, Van Den Broek N. Survival, Morbidity, Growth and Developmental Delay for Babies Born Preterm in Low and Middle Income Countries - A Systematic Review of Outcomes Measured e0120566. *PLoS One.* 2015;10(3):1–20.
11. Schonhaut L, Armijo I, Perez M. Gestational age and developmental risk in moderately and late preterm and early term infants. *Pediatrics.* 2015 Apr;135(4):e835-41.
12. Neonatologia DC de. Prevenção da prematuridade – uma intervenção da gestão e da assistência. *SBP* [Internet]. 2018. Available from: [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/20399b-DocCient\\_-\\_Prevencao\\_da\\_prematuridade.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/20399b-DocCient_-_Prevencao_da_prematuridade.pdf)
13. Demestre Guasch X, Raspall Torrent F, Martínez-Nadal S, Vila Cerén C, Elizari Saco MJ, Sala Castellví P. Prematuros tardíos: Una población de riesgo infravalorada. *An Pediatr.* 2009;71(4):291–8.
14. Kugelman A, Colin AA. Late preterm infants: Near term but still in a critical developmental time period. *Pediatrics.* 2013;132(4):741–51.
15. Mathews TJ MM. Infant mortality statistics from the 2006 period linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep.* 2010;58(17):1–31.
16. Barros FC, De Lyra Rabello Neto D, Villar J, Kennedy SH, Silveira MF, Diaz-Rossello JL, et al. Caesarean sections and the prevalence of preterm and early-term births in Brazil: Secondary analyses of national birth registration. *BMJ Open.* 2018;8(8):1–9.

17. Santos IS, Matijasevich A, Silveira MF, Sclowitz IKT, Barros AJD, Victora CG, et al. Associated factors and consequences of late preterm births: Results from the 2004 Pelotas birth cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2008;22(4):350–9.
18. da Silveira MF, Santos IS, Barros AJD, Matijasevich A, Barros FC, Victora CG. Increase in preterm births in Brazil: Review of population-based studies. *Rev Saude Publica*. 2008;42(5):957–64.
19. J.P. B, C.L. R, J.R. B, A.J. M, J.M. M. Impact of early planned birth on child development: A population-based study. *J Paediatr Child Health* [Internet]. 2016;52(Supplement 2):25. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed17&NEWS=N&AN=614023831>
20. Schlapbach LJ, Adams M, Proietti E, Aebischer M, Grunt S, Borradori-Tolsa C, et al. Outcome at two years of age in a Swiss national cohort of extremely preterm infants born between 2000 and 2008. *BMC Pediatr*. 2012;12.
21. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J W V. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Semant Sch*. 2014;
22. Cochrane handbook training chapter-10#section-10-16 [Internet]. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-10#section-10-16>
23. Woythaler MA, McCormick MC, Smith VC. Late preterm infants have worse 24-month neurodevelopmental outcomes than term infants. *Pediatrics*. 2011 Mar;127(3):e622-9.
24. Limperopoulos C, Soul JS, Gauvreau K, Huppi PS, Warfield SK, Bassan H, et al. Late gestation cerebellar growth is rapid and impeded by premature birth. *Pediatrics*. 2005;115(3):688–95.
25. CDC. National Center for Health Statistics. National vital statistics: births: final data 2006. Centers for Disease Control and Prevention. Available at: [www.cdc.gov/nchs/nvss/birth\\_products.htm](http://www.cdc.gov/nchs/nvss/birth_products.htm).
26. Kinney HC. The Near-Term (Late Preterm) Human Brain and Risk for Periventricular Leukomalacia: A Review. *Semin Perinatol*. 2006;30(2):81–8.
27. Chyl LJ, Lee HC, Hintz SR, Gould JB, Sutcliffe TL. School outcomes of late preterm infants: Special needs and challenges for infants born at 32- To 36-week gestation. *Obstet Gynecol Surv*. 2008;63(11):691–2.
28. Petrini JR, Dias T, McCormick MC, Massolo ML, Green NS, Escobar GJ. Increased Risk of Adverse Neurological Development for Late Preterm Infants. *J Pediatr*. 2009;154(2).
29. Van Baar AL, Vermaas J, Knots E, De Kleine MJK, Soons P. Functioning at school age of moderately preterm children born at 32 to 36 weeks' gestational age. *Pediatrics*. 2009;124(1):251–7.
30. McDonald S, Kehler H, Bayrampour H, Fraser-Lee N, Tough S. Risk and protective factors in early child development: Results from the All Our Babies (AOB) pregnancy cohort. *Res Dev Disabil*. 2016 Nov;58:20–30.
31. Borenstein M, Higgins JPT, Hedges L V., Rothstein HR. Basics of meta-analysis: I2 is not an absolute measure of heterogeneity. *Res Synth Methods*. 2017;8(1):5–18.
32. Inoue H, Ochiai M, Sakai Y, Yasuoka K, Tanaka K, Ichiyama M, et al. Neurodevelopmental Outcomes in Infants With Birth Weight  $\leq$ 500 g at 3 Years of Age. *Pediatrics*. 2018 Dec;142(6).
33. Ecker JL, Kaimal A, Mercer BM, Blackwell SC, deRegnier RAO, Farrell RM, et al. Periviable birth: Interim update. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2016;215(2):B2-B12.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2016.04.017>

34. Tyson JE, Parikh NA, Langer J, Green C, Higgins RD. Intensive care for extreme prematurity--moving beyond gestational age. *N Engl J Med*. 2008 Apr;358(16):1672–81.
35. Baron IS, Erickson K, Ahronovich MD, Baker R, Litman FR. Neuropsychological and Behavioral Outcomes of Extremely Low Birth Weight at Age Three. *Dev Neuropsychol*. 2011;36(1):5–21.
36. Mikkola K, Ritari N, Tommiska V, Salokorpi T, Lehtonen L, Tammela O, et al. Neurodevelopmental outcome at 5 years of age of a national cohort of extremely low birth weight infants who were born in 1996-1997. *Pediatrics*. 2005 Dec;116(6):1391–400.
37. Batton DG, Stark AR, Adamkin DH, Bell EF, Bhutani VK, Denson SE, et al. Clinical report - Antenatal counseling regarding resuscitation at an extremely low gestational age. *Pediatrics*. 2009;124(1):422–7.
38. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: A proposal for reporting. *J Am Med Assoc*. 2000;283(15):2008–12.

Tabelas e Figuras:

Figura 1 - Fluxograma da Revisão Sistemática

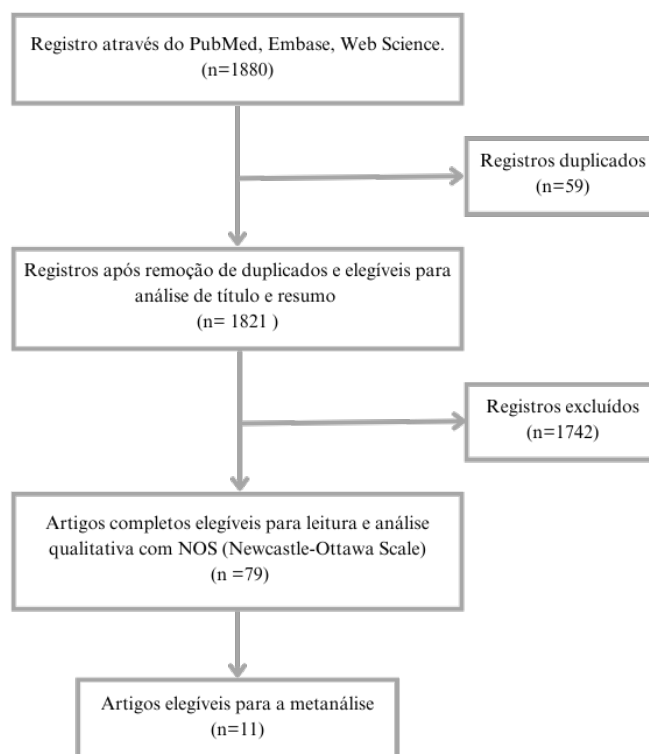


Tabela 1 – Modelo de Fatores de Risco de forma hierárquica

<b>Primeiro Nível Socioeconômicos</b>	<b>Segundo Nível Reprodutivos</b>	<b>Segundo Nível Ambientais / Sociais</b>	<b>Terceiro Nível Nascimento e Atenção Primária</b>	<b>Quarto Nível Nutrição</b>	<b>Quarto Nível Morbidade</b>
Renda familiar	Pré-natal	Abuso de drogas/álcool	Prematuridade	Desnutrição	Internação neonatal
Educação materna	Gestação múltipla	Violência doméstica	Baixo peso		Icterícia neonatal grave
	Intervalo entre gestação		PIG		Perímetro cefálico
	Depressão materna		RCIU		
	Idade materna e paterna		Apgar 5 min baixo		
	Paridade		Aleitamento materno		
	Parentesco entre pais		Vacinação		

\*PIG: Pequeno para idade gestacional ; RCIU: (retardo crescimento intrauterino)

Tabela 2 – Artigos da metanálise

<b>Autores/Ano/País</b>	<b>“n”</b>	<b>Desfecho</b>	<b>Instrumento de avaliação</b>	<b>Idade da avaliação</b>	<b>NOS</b>	<b>Resultado/Risco OR</b>
Agerholm, H 2011 Dinamarca	175	Atraso desenvolvimento	MAB/Miller assesment	5 anos	9	2,46
Bentley,J 2016 Austrália	153359	Atraso desenvolvimento	AEDC	4 a 6 anos	8	1,25
Brevaut-Malaty, V 2010 França	202	Atraso desenvolvimento	BREV	6 a 10 anos	8	1,28
Hoffman,L 2015 EUA	3790	Atraso desenvolvimento	Bayley	18 a 22 meses	7	1,47
Johnson,S 2015 Inglaterra	638	Atraso desenvolvimento	Parca	2 anos	8	2,19
McDonald,S 2016 Canada	1271	Atraso desenvolvimento	ASQ	1 ano	8	2,32
Moura,D 2010 Brasil	3869	Atraso desenvolvimento	Batelle	2 anos	9	1,74
Nishimura, T 2016 Japão	952	Atraso desenvolvimento	Mullen	2 anos	9	4,40
Potijk,M 2013 Holanda	1470	Atraso desenvolvimento	ASQ	4 anos	9	1,34
Schieve,L 2016 EUA	74565	Atraso desenvolvimento	Clínico/ neurológico	4 anos	9	2,80
Woythaler,M 2011 EUA	7500	Atraso desenvolvimento	Bayley	2 anos	9	1,51

NOS- Newcastle Ottawa Scale

Figura 2 – Metanálise geral

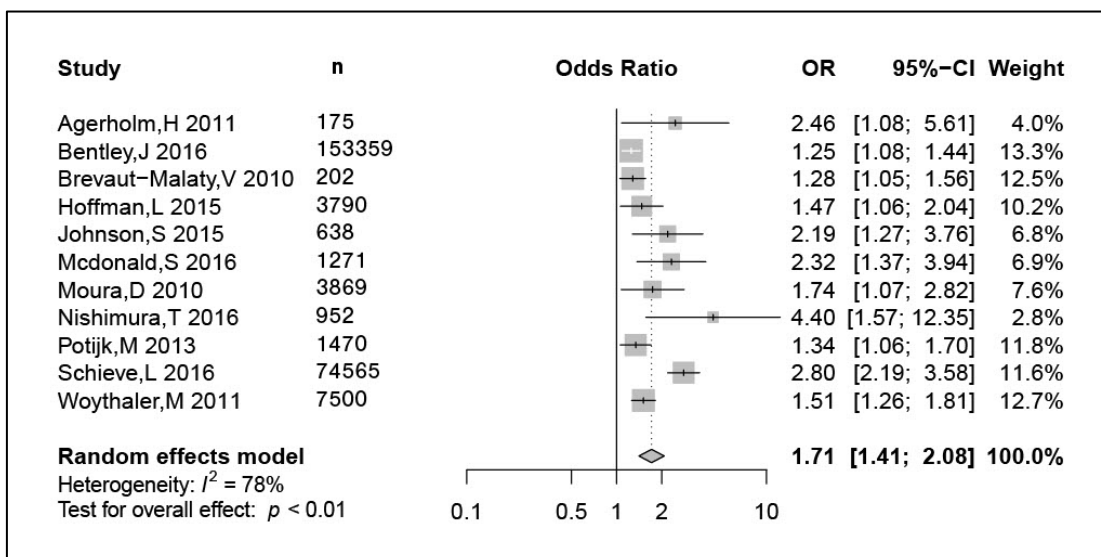


Figura 3 – Análise de subgrupo de prematuros extremos e moderados

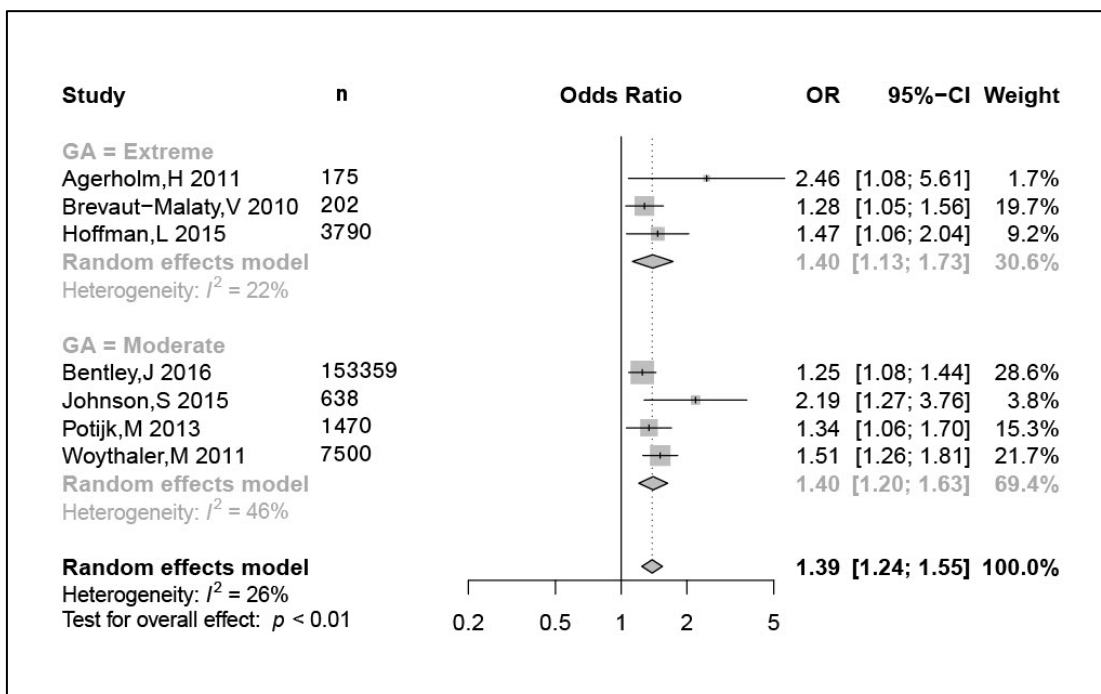


Figura 4 – Análise de subgrupo por diferentes instrumentos de avaliação

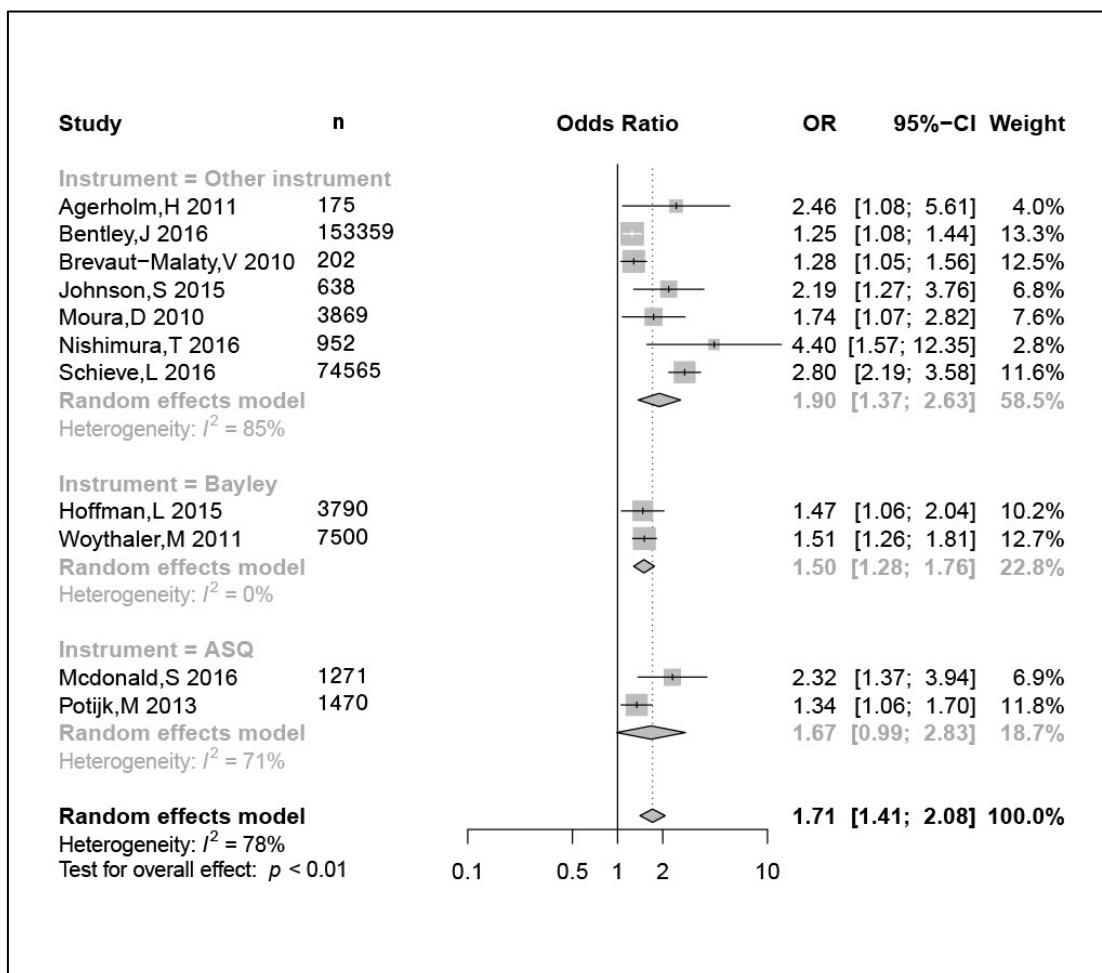




Figura 5 – Análise de subgrupo idade de avaliação do desenvolvimento

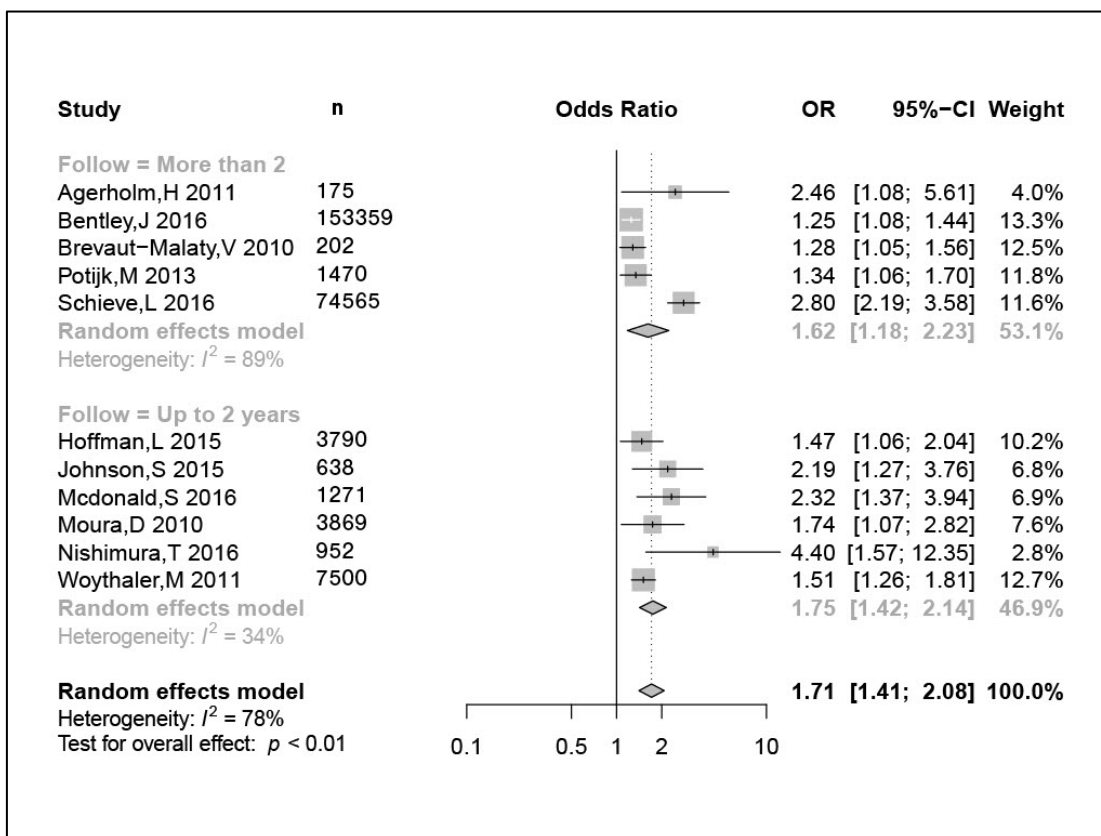
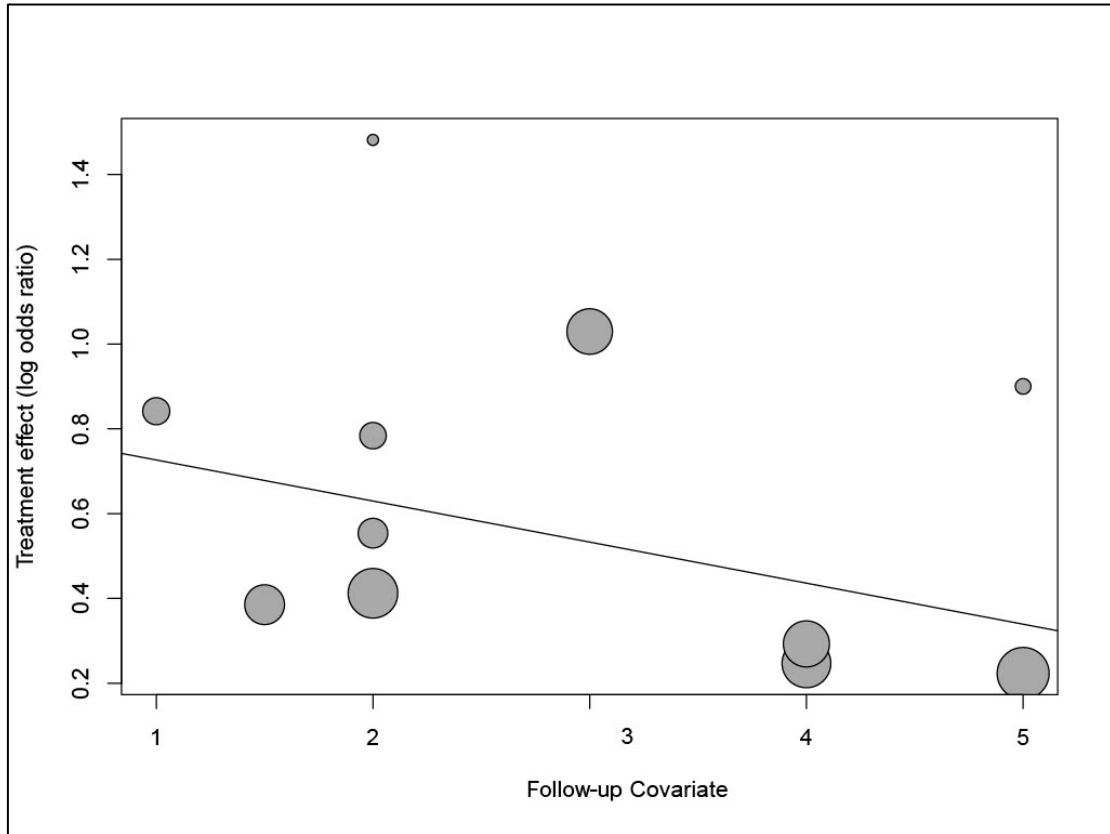


Figura 6 – Meta-regressão-resultado da idade da avaliação do desenvolvimento



## **Risk factors associated with developmental delay in children: a systematic review and meta-analysis**

### **Introduction**

Developmental delay in children is an outcome that encompasses a complex and interrelated set of genetic, biological, social, and environmental factors (1). In the intrinsic relationship between nature and the environment, there is a hierarchy of risk factors, which is established at different levels in the determination of delays. Halpern and Barros (2)(3) used an epidemiological approach in their research, through a hierarchical model of risk factors, to quantify the contributions of each factor. This type of construction has been proposed for multivariate analyses, because some risk factors are conditional to other factors, having a cumulative effect for the outcome (4).

Delays in child development and behavior are frequent in clinical practice, at the rate of one in six children (12 to 16%) (5,6,7). The main biological cause for this prevalence lies in preterm and low birth weight births (8), in which preterm births are the second leading cause of death in children up to 5 years of age (9). The mortality rate in the neonatal period rose from 36% to 43% in 20 years (1990 to 2011) (10). Prematurity has been stratified into different groups, as the risk for adverse events changes according to gestational age (11,12).

In developed countries, a reduction in birth rates and a relative increase in the decrease in gestational age of births have been observed in recent decades (11,9,13). Late preterm infants represent the fastest growing segment of neonates, reaching approximately 74% of all preterm infants, with a mortality rate three times higher than that of full-term infants (14,15). In Brazil, 10% of all births were preterm at less than 37 weeks, but those called near-term births account for almost 30% of all births, (16) reaching almost 900,000 newborns with gestational age between 37 and 38 weeks (16,17). The data can best be assimilated by the increase in late *primiparae*, with increased at-risk pregnancies, to the more prevalent multiple pregnancies, to better pregnancy and labor monitoring techniques, and to the increase in elective cesarean delivery without labor. (11)(16)(18)(17)(19)(20)

Risk factors are not always quantified, and the importance of each in determining delay is not yet well established. Risk determination with multiple variables in studies that have assessed attributable risk or attributable risk in the population, which are bivariate analyses, cannot be exceeded. The aim of this study is to identify the risk factors that are associated with delayed child development. Thus, the different results from the analyzed

articles are integrated under the methodology of systematic review of observational studies, followed by meta-analysis. Therefore, the present study seeks to report on statistical data from cohort studies that assess risk, in order to compose a single set of data as a means of supporting this review.

## **Materials and methods**

This systematic review and meta-analysis study followed PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) guidelines and was registered in PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*) in April, 2020 (CRD42020139172).

### **Search and selection strategies**

The present review's primary research focus was the risk factors for delayed development, with the target being delayed child development, in observational cohort studies, in which the eligibility criteria were all studies that addressed delayed child development associated with risk factors, published in English, Portuguese, and Spanish in the last 30 years.

The searched databases were PubMed, MedLine, Embase and Web of Science. The search strategy consisted of "MeSH term: Developmental disabilities" and "Risk factors".

### **Risk assessment and bias**

The selected studies from the databases were analyzed by four independent researchers. After eliminating the duplicate studies, the abstracts were analyzed, with each study being analyzed regarding the following items: study design, outcome, sampling, and risk analysis. In the next stage, two independent researchers performed the risk of bias assessment, using the Newcastle Ottawa Scale (NOS) (21), which assesses the quality of studies and the risk of bias, to assist in the review, not being used as an exclusion criterion. The lowest score was 5 in only 2 articles, with the highest score being 9. The studies that were included and excluded went through a final concordance assessment.

## Data extraction and analysis

The bias analysis resulted in 79 articles, which were reviewed by the author, determining their eligibility for meta-analysis, with the exclusion criterion being articles without risk rate analysis associated with delayed child development. 11 articles were selected to be used in the R Software to meta-analyze the obtained data.

Meta-analysis is a statistical analysis that aims to identify, evaluate and synthesize the data from several similar studies selected from a database search, with the possibility of gathering outcome conclusions. Using appropriate statistical tools, it calculates the heterogeneity and synthesis of the data.

## Results

The database searches resulted in 1880 records, with 1821 records remaining after the exclusion of duplicate records for the analysis of titles and abstracts. From this analysis, 79 records were eligible for NOS application. 41 of the 79 records dealt with the subject of prematurity and the evaluation of development throughout the early years. Six studies evaluated development up to 2 years of age, and five studies followed up above 2 years of age. In addition to the variation in the time over which they were evaluated, the tools used to evaluate development also varied. For the meta-analysis, 11 records were used, as these had the necessary information about risk for developmental delay according to the studied outcome. All the selected studies dealt with premature infants and neurodevelopmental delay issues, and the Bayley and the Ages and Stage Questionnaire were the instruments used to assess child development in two studies each. In the remaining studies, they were tools for regional use within the locality. Table 2 summarizes the primary data from each study used for the meta-analysis. In Figure 2, the result of the overall meta-analysis shows that being born preterm has a 1.7-fold increased risk for delayed infant development compared to full-term birth, showing a substantial heterogeneity of 78%. For this reason, the analysis of the subgroups, from extreme preterm infants to moderate preterm infants with a p-value of 0.9740, the analysis of the type of instrument used with a p-value of 0.4366, and the analysis of the follow-up time of when the children were evaluated with a p-value of 0.7025 were done as a way to understand the elevated heterogeneity. A meta-regression analysis (Figure 3) shows that it is possible to infer that the older the child is at the time of the developmental

assessment, the less likely he or she is to present a delay. There is a "tendency" toward a reduced increase in the odds of developmental delay, with a magnitude of  $-0.0968/\text{year}$ , but the p-value from this analysis is 0.1794, non-significant. Another relevant result is the  $I^2$  (residual heterogeneity/unaccounted variability): 72.84%. This means that the meta-regression analysis did not explain 72.84% of the observable heterogeneity (22).

## Discussion

Prematurity is the event that impacts infant development the most, and this review and the meta-analysis presented highlight this risk of 1.7 times more chance of having delays. The literature is full of articles regarding this outcome, and most of them address the subject of prematurity, with the already reported significant increase in the late and near-term range. Among the risk factors, premature infants have different rates of risk for developmental delay that depend on their gestational age. A late preterm infant (34 to 37 weeks incomplete) has a 50% chance of developmental delay when compared to a full-term baby (23). Schonhaut (11) conducted a prevalence study with different gestational ages, assessing child development of 1667 participants at 9 and 18 months of age, showing a linear trend of developmental delay with a prevalence ratio (ORs) of 1.56 for the near-term group compared to those born at full-term. The fact that they are not as premature may indicate lower chance, but it is not without risk, because the brain is still not mature and is more vulnerable to injuries and damage that the adverse events of premature birth can cause. It is in the late stage of gestation when 25% of the cerebellum develops the most (24). Among the reviewed studies, many were with extreme preterm infants and with very low birth weight, already well established as one of the main risk factors associated with delayed development.

With late preterm infants, there are far fewer studies, despite the fact that they account for 9% of all U.S. live births and 70% of all preterm infants (25). With near-term babies in Brazil, they represent almost 1/3 of all births (16).

The type of delivery and known complications, such as severe newborn respiratory distress, apnea, hypoglycemia, and hyperbilirubinemia, can cause or precipitate cell death in the developing brain. It is during the second half of gestation that the main events of neuronal organization occur (26).

Late preterm infants have the least access to early intervention and follow-up programs for preterm infants, because culturally they are of lesser importance in both the

general population and the medical field. In the follow-up of late premature infants, they have a higher rate of learning disabilities, as well as intellectual disability and cerebral palsy (27,28). They are twice as likely to need special education resource rooms at school when compared to full-term babies (29). On the opposite end are the very low birth weight and extremely premature babies under 500 grams, who are at the limit of viability.

Maternal depression during pregnancy and puerperium has been studied as a risk factor, because this disorder causes a decrease in interaction with the baby and consequently low stimuli. In some studies, this association is not significant, probably due to the methodology used to assess this disorder. In others, it shows an odds ratio of 1.78 and  $p < 0.046$  (30,8).

Numerous studies evaluate the outcome of delayed infant development with different risk factors, most of them with prematurity as the main risk factor. However, they lack a more sophisticated analysis, such as a multivariate analysis to quantify the significance of each risk factor. The use of a hierarchical model of risk factors has been recommended by some authors as a way to assist in this process (2,3) (Table 1). For this, it is also suggested to standardize the selection criteria and the type of instrument used to evaluate the delay. To assess child development, several instruments can be used, but for an analysis of results, standardization would provide more consistent information (11). However, in the subgroup analysis, this data did not show that the two most used instruments were very different from the group of varied instruments, as well as in the analysis of the groups with gestational age and with follow-up time and developmental assessment.

The purpose of a meta-analysis is to quantify the average effect size and how widely the studies disperse from this average. The heterogeneity serves to measure this dispersion, but the clinical implication is that it varies, not stating how much it varies. It is not affected by the number of articles in the meta-analysis (31).

Neonatal intensive care units have achieved an increased survival rate. Increased periviability rates do not necessarily correlate with lower rates of neurodevelopmental disorders. Studies show a decrease; others show an increase or no change. The different methods of developmental assessment may be one reason for the differences in results (32,33,34). This variation raises concerns about the long-term healthcare costs of survivors with neurodevelopmental disabilities. Gestational age and birth weight, isolated or not, are critical factors that affect survival, associated with other perinatal problems that can lead to a nearly 60% rate of neurodevelopmental disorders among survivors (32). Neurodevelopmental disorders and cognitive disabilities in extreme preterm and very low birth weight infants are

cross-cultural and affect all socioeconomic groups (35,36). The decision to resuscitate high-risk infants remains controversial. There is no consensus and there are guidelines to assist providers, but parental involvement in the decision is recommended, when foreseeable (37). Family income and maternal education are modifiable risk factors and depend on both public policy and personal investment, as well as adequate prenatal care.

Systematic review and meta-analysis of observational studies have increased in recent decades. They help in the objective evaluation, with greater scientific evidence, as well as greater precision of pooled estimates. Because they are observational studies, and have already been conducted, limitations in the face of publication bias and selection bias should be anticipated, as should heterogeneity of populations, designs, and outcomes be expected in this type of study. The use of the NOS as a tool to assess the risk of bias assists in evaluating the overall quality assessment of the studies used in the final analysis (38).

In these cohort studies, the risk factors and the subjects cannot be randomized, as there are several factors with multifactorial characteristics. However, they can offer tools to understand and quantify the sources of varied outcomes (38)

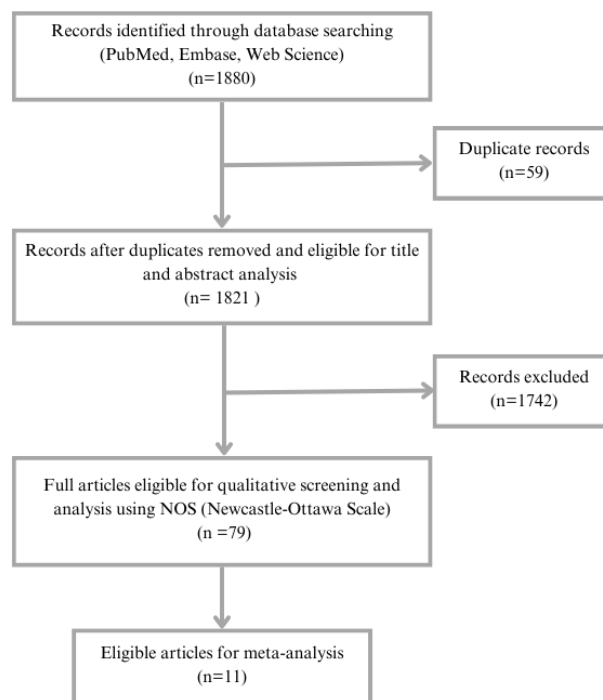
## **Conclusion**

This systematic review and meta-analysis demonstrate what many articles also show, but brings the focus to new studies that can be done, of population base with multivariate analysis, using child development assessment instruments of international consensus, with robust statistical analysis that allows placing importance on each risk factor, so that, in addition to a hierarchical form, we can have a risk rate for each factor.

There is a culture of planned birth that determines the gestational age of a baby, but it disregards the medium and long-term risk that a baby may have when he or she enters school life. This review allows the focus to fall on late preterm and near-term infants, who culturally and scientifically, are considered mature because they have, in some cases, a good weight and do not present major neonatal complications, as extreme and moderate infants do.



Figure 1 – Systematic Review Flowchart



Source: the author.

Table 1 – Risk Factors Model in hierarchical form

First Level Socioeconomic	Second Level Reproductive	Second Level Environmental /Social	Third Level Birth and Primary Care	Fourth Level Nutrition	Fourth Level Morbidity
Family income	Prenatal	Substance use	Prematurity	Malnutrition	Neonatal hospitalization
Maternal education	Multiple pregnancy	Domestic violence	Low birth weight		Severe neonatal jaundice
	Birth spacing		SGA*		
	Maternal depression		IUGR**		Head circumference
	Maternal and paternal age		Low 5-min Apgar score		
	Parity		Breast feeding		
	Parent relationship		Immunizations		

Source: the author. \*SGA: Small for gestational age. \*\*IUGR: Intrauterine growth restriction.

Table 2 – Articles from the meta-analysis

Authors/Year/Country	"n"	Outcome	Assessment tools	Length of follow-up	*NOS	Results/Risk OR
Agerholm, H 2011 Dinamarca	175	Developmental delay	MAB/Miller assesment	5 years	9	2,46
Bentley, J 2016 Austrália	153359	Developmental delay	AEDC	4 to 6 years	8	1,25
Brevaut-Malaty, V 2010 França	202	Developmental delay	BREV	6 to 10 years	8	1,28
Hoffman, L 2015 EUA	3790	Developmental delay	Bayley	18 to 22 months	7	1,47
Johnson, S 2015 Inglaterra	638	Developmental delay	Parca	2 years	8	2,19
McDonald, S 2016 Canada	1271	Developmental delay	ASQ	1 year	8	2,32
Moura, D 2010 Brasil	3869	Developmental delay	Batelle	2 years	9	1,74
Nishimura, T 2016 Japão	952	Developmental delay	Mullen	2 years	9	4,40
Potijk, M 2013 Holanda	1470	Developmental delay	ASQ	4 years	9	1,34
Schieve, L 2016 EUA	74565	Developmental delay	Clinical/ neurological	4 years	9	2,80
Woythaler, M 2011 EUA	7500	Developmental delay	Bayley	2 years	9	1,51

\*NOS: Newcastle Ottawa Scale.

Figure 2 – Overall meta-analysis

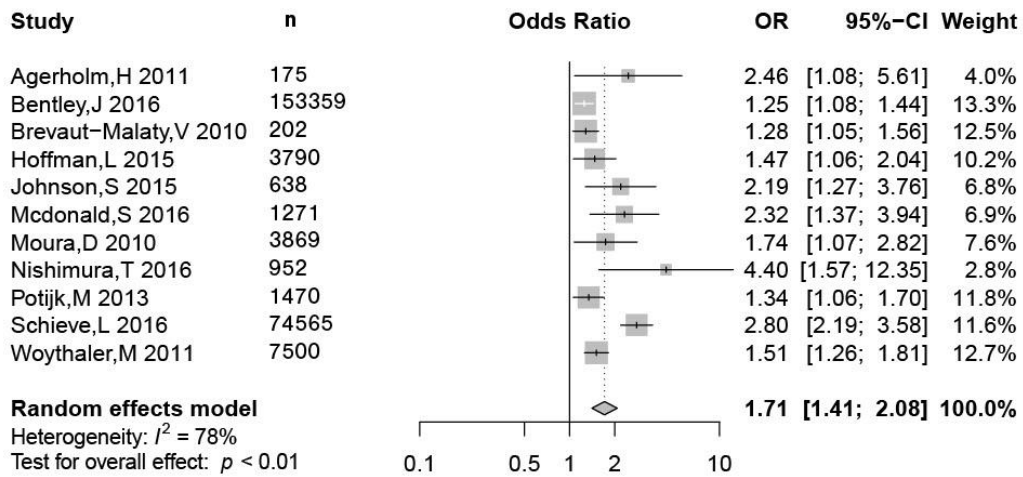
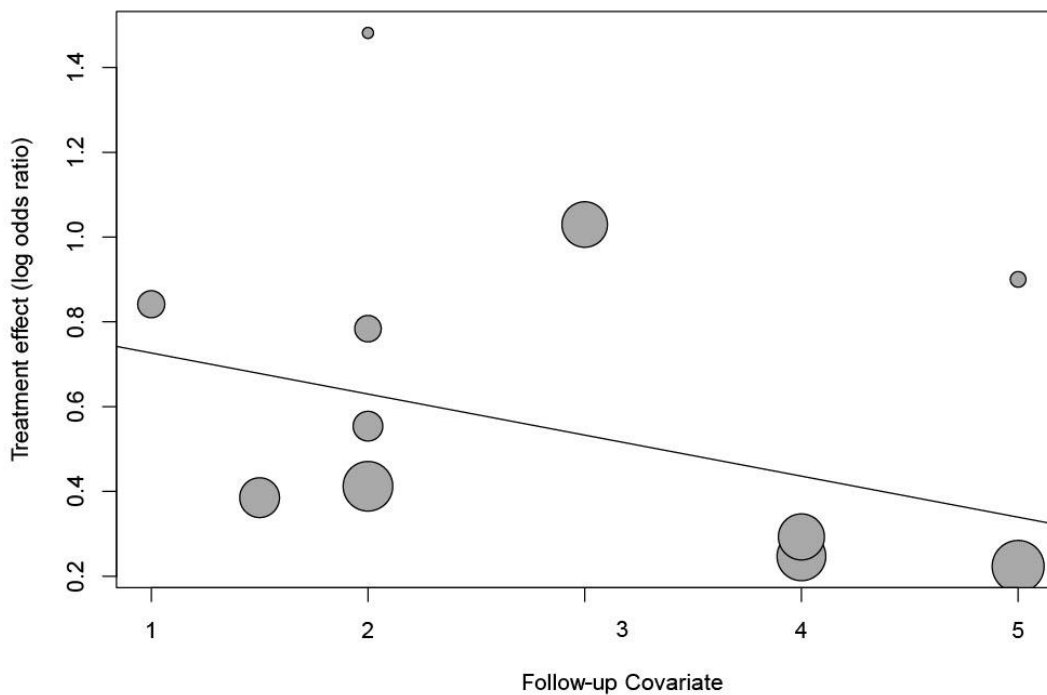


Figure 3 – Meta- regression – Age outcome of developmental assessment



## References

1. Zigler EF, Garbarino J, Ganzel B. The Human Ecology of Early Risk. *Handb Early Child Interv.* 2011;(May):76–93.
2. Halpern R, Barros AJD, Matijasevich A, Santos IS, Victora CG, Barros FC, et al. Developmental status at age 12 months according to birth weight and family income: A comparison of two Brazilian birth cohorts. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2008;24(SUPPL.3):S444–50. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/csp/v24s3/10.pdf>
3. de Moura DR, Costa JC, Santos IS, Barros AJD, Matijasevich A, Halpern R, et al. Risk factors for suspected developmental delay at age 2 years in a Brazilian birth cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2010 May;24(3):211–21.
4. Victora CG. The Role of Conceptual Frameworks in Epidemiological Analysis: A Hierarchical Approach. *Int J Epidemiol.* 1997;26(1):224–7.
5. Giannoni PP, Kass PH. Predictors of Developmental Outcomes of High-Risk and Developmentally Delayed Infants and Children Enrolled in a State Early Childhood Intervention Program. *INFANTS YOUNG Child.* 2012;25(3):244–64.
6. Boyle CA, Boulet S, Schieve LA, Cohen RA, Blumberg SJ, Yeargin-Allsopp M, et al. Trends in the Prevalence of Developmental Disabilities in US Children, 1997-2008. *Pediatrics.* 2011 Jun;127(6):1034–42.
7. Rydz D, Srour M, Oskoui M, Marget N, Shiller M, Birnbaum R, et al. Screening for developmental delay in the setting of a community pediatric clinic: A prospective assessment of parent-report questionnaires. *Pediatrics.* 2006;118(4).
8. Dagvadorj A, Ganbaatar D, O Balogun O, Yonemoto N, Bavuusuren B, Takehara K, et al. Maternal socio-demographic and psychological predictors for risk of developmental delays among young children in Mongolia. *BMC Pediatr.* 2018 Feb;18(1):68.
9. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al.

- National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: A systematic analysis and implications. *Lancet* [Internet]. 2012;379(9832):2162–72. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60820-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60820-4)
10. Gladstone M, Oliver C, Van Den Broek N. Survival, Morbidity, Growth and Developmental Delay for Babies Born Preterm in Low and Middle Income Countries - A Systematic Review of Outcomes Measured e0120566. *PLoS One*. 2015;10(3):1–20.
  11. Schonhaut L, Armijo I, Perez M. Gestational age and developmental risk in moderately and late preterm and early term infants. *Pediatrics*. 2015 Apr;135(4):e835-41.
  12. Neonatologia DC de. Prevenção da prematuridade – uma intervenção da gestão e da assistência. SBP [Internet]. 2018. Available from: [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/20399b-DocCient\\_-\\_Prevencao\\_da\\_prematuridade.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/20399b-DocCient_-_Prevencao_da_prematuridade.pdf)
  13. Demestre Guasch X, Raspall Torrent F, Martínez-Nadal S, Vila Cerén C, Elizari Saco MJ, Sala Castellví P. Prematuros tardíos: Una población de riesgo infravalorada. *An Pediatr*. 2009;71(4):291–8.
  14. Kugelman A, Colin AA. Late preterm infants: Near term but still in a critical developmental time period. *Pediatrics*. 2013;132(4):741–51.
  15. Mathews TJ MM. Infant mortality statistics from the 2006 period linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep*. 2010;58(17):1–31.
  16. Barros FC, De Lyra Rabello Neto D, Villar J, Kennedy SH, Silveira MF, Diaz-Rossello JL, et al. Caesarean sections and the prevalence of preterm and early-term births in Brazil: Secondary analyses of national birth registration. *BMJ Open*. 2018;8(8):1–9.
  17. Santos IS, Matijasevich A, Silveira MF, Sclowitz IKT, Barros AJD, Victora CG, et al. Associated factors and consequences of late preterm births: Results from the 2004 Pelotas birth cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2008;22(4):350–9.
  18. da Silveira MF, Santos IS, Barros AJD, Matijasevich A, Barros FC, Victora CG. Increase in preterm births in Brazil: Review of population-based studies. *Rev Saude Publica*. 2008;42(5):957–64.
  19. J.P. B, C.L. R, J.R. B, A.J. M, J.M. M. Impact of early planned birth on child development: A population-based study. *J Paediatr Child Health* [Internet]. 2016;52(Supplement 2):25. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed17&NEWS=N&AN=614023831>
  20. Schlapbach LJ, Adams M, Proietti E, Aebischer M, Grunt S, Borradori-Tolsa C, et al. Outcome at two years of age in a Swiss national cohort of extremely preterm infants born between 2000 and 2008. *BMC Pediatr*. 2012;12.
  21. Wells GA, Shea B, O’Connell D, Peterson J W V. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Semant Sch*. 2014;
  22. Cochrane handbook training chapter-10#section-10-16 [Internet]. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-10#section-10-16>
  23. Woythaler MA, McCormick MC, Smith VC. Late preterm infants have worse 24-month neurodevelopmental outcomes than term infants. *Pediatrics*. 2011 Mar;127(3):e622-9.
  24. Limperopoulos C, Soul JS, Gauvreau K, Huppi PS, Warfield SK, Bassan H, et al. Late gestation cerebellar growth is rapid and impeded by premature birth. *Pediatrics*. 2005;115(3):688–95.
  25. CDC. National Center for Health Statistics. National vital statistics: births: final data

2006. Centers for Disease Control and Prevention. Available at: [www.cdc.gov/nchs/nvss/birth\\_products.htm](http://www.cdc.gov/nchs/nvss/birth_products.htm).
26. Kinney HC. The Near-Term (Late Preterm) Human Brain and Risk for Periventricular Leukomalacia: A Review. *Semin Perinatol*. 2006;30(2):81–8.
  27. Chyl LJ, Lee HC, Hintz SR, Gould JB, Sutcliffe TL. School outcomes of late preterm infants: Special needs and challenges for infants born at 32- To 36-week gestation. *Obstet Gynecol Surv*. 2008;63(11):691–2.
  28. Petrini JR, Dias T, McCormick MC, Massolo ML, Green NS, Escobar GJ. Increased Risk of Adverse Neurological Development for Late Preterm Infants. *J Pediatr*. 2009;154(2).
  29. Van Baar AL, Vermaas J, Knots E, De Kleine MJK, Soons P. Functioning at school age of moderately preterm children born at 32 to 36 weeks' gestational age. *Pediatrics*. 2009;124(1):251–7.
  30. McDonald S, Kehler H, Bayrampour H, Fraser-Lee N, Tough S. Risk and protective factors in early child development: Results from the All Our Babies (AOB) pregnancy cohort. *Res Dev Disabil*. 2016 Nov;58:20–30.
  31. Borenstein M, Higgins JPT, Hedges L V., Rothstein HR. Basics of meta-analysis: I2 is not an absolute measure of heterogeneity. *Res Synth Methods*. 2017;8(1):5–18.
  32. Inoue H, Ochiai M, Sakai Y, Yasuoka K, Tanaka K, Ichiyama M, et al. Neurodevelopmental Outcomes in Infants With Birth Weight  $\leq 500$  g at 3 Years of Age. *Pediatrics*. 2018 Dec;142(6).
  33. Ecker JL, Kaimal A, Mercer BM, Blackwell SC, deRegnier RAO, Farrell RM, et al. Periviable birth: Interim update. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2016;215(2):B2-B12.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2016.04.017>
  34. Tyson JE, Parikh NA, Langer J, Green C, Higgins RD. Intensive care for extreme prematurity--moving beyond gestational age. *N Engl J Med*. 2008 Apr;358(16):1672–81.
  35. Baron IS, Erickson K, Ahronovich MD, Baker R, Litman FR. Neuropsychological and Behavioral Outcomes of Extremely Low Birth Weight at Age Three. *Dev Neuropsychol*. 2011;36(1):5–21.
  36. Mikkola K, Ritari N, Tommiska V, Salokorpi T, Lehtonen L, Tammela O, et al. Neurodevelopmental outcome at 5 years of age of a national cohort of extremely low birth weight infants who were born in 1996-1997. *Pediatrics*. 2005 Dec;116(6):1391–400.
  37. Batton DG, Stark AR, Adamkin DH, Bell EF, Bhutani VK, Denson SE, et al. Clinical report - Antenatal counseling regarding resuscitation at an extremely low gestational age. *Pediatrics*. 2009;124(1):422–7.
  38. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: A proposal for reporting. *J Am Med Assoc*. 2000;283(15):2008–12.

