



Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Ano letivo 2015/2016



Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Hospital de Santa Maria

Trabalho final de mestrado

Neurodesenvolvimento em fetos leves para a idade gestacional de termo

Discente: Marina Raquel Santos, nº14533

Orientador: Dr. Rui Carvalho

Lisboa, Fevereiro de 2016

ÍNDICE

Abstract.....	2
Resumo	2
Introdução.....	4
Materiais e Métodos	5
Resultados.....	6
Discussão	12
Conclusão	15
Agradecimentos.....	16
Referências	17
Anexos	23
Anexo 1.....	23
Anexo 2.....	25

ABSTRACT

Objective: *Being small for gestational age (SGA) may be associated with poorer neurodevelopmental outcomes compared to being appropriate for gestational age (AGA). The aim of this paper was to evaluate the existence of decrease in neurodevelopmental scores in SGA infants born at term from a review of the existing literature.*

Methods: *Studies of neurodevelopment in SGA babies were identified from a search of the internet scientific databases (PubMed). Studies that included preterm births were excluded. SGA was defined as birth weight below the 10th centile for gestation without abnormal umbilical artery doppler ultrasound.*

Results: *From 182 studies retrieved, 21 studies were included. Definitions of SGA were variable. Data could not be synthesized in meta-analyses due to heterogeneity between studies. Infant born small for gestational age show brain differences, which are correlated with later neurodevelopmental abnormalities.*

Conclusion: *Some SGA fetuses without placental insufficiency signs are true forms of FGR and may have subtle degrees of neurological damage. It is necessary to recognize these changes early in order to change the prognosis of these children.*

RESUMO

Objetivo: Nascer leve para a idade gestacional (LIG) pode estar associado a piores desempenhos do neurodesenvolvimento comparativamente ao nascimento com peso adequado para a idade gestacional (AIG). O objetivo deste trabalho é avaliar a existência de *scores* inferiores no neurodesenvolvimento em crianças LIG de termo, através de uma revisão da literatura existente.

Métodos: Os estudos sobre o neurodesenvolvimento foram identificados a partir de uma base de dados eletrônica (PubMed), tendo sido excluídos os fetos pré-termo. LIG foi definido como ter um peso inferior ao percentil 10 e uma fluxometria umbilical normal.

Resultados: De um total de 182 estudos encontrados, apenas 21 foram incluídos. As definições de LIG foram variadas. Os dados não puderam ser sintetizados numa meta-análise devido à heterogeneidade entre os estudos. Crianças LIG mostraram diferenças no sistema nervoso central (SNC), que se correlacionaram com anormalidades do neurodesenvolvimento futuras.

Conclusão: Alguns fetos LIG, sem sinais de insuficiência placentária, são verdadeiras formas de restrição de crescimento fetal (RCF) com graus subtis de dano neurológico. É necessário reconhecer estas alterações precocemente no sentido de alterar o prognóstico destas crianças.

INTRODUÇÃO

Nascer com um peso inferior ao esperado para a idade gestacional é um fator de risco importante, tanto a nível de morbidade ou mortalidade perinatal¹⁻⁴. Normalmente consideram-se recém-nascidos leves para a idade gestacional (LIG) aqueles com peso inferior ao percentil 10, quando ajustado para a população geral^{5,6}.

Os fetos com restrição de crescimento fetal (RCF) secundária à insuficiência placentária distinguem-se dos LIG pelo doppler anómalo da artéria umbilical⁷. Por este motivo, os fetos LIG com doppler normal foram, por um longo período, considerados como fetos constitucionalmente pequenos, o extremo final do espectro dos fetos saudáveis.

Contudo, nos últimos anos, vários estudos indicaram que uma proporção dos fetos LIG com doppler normal se inclui num grupo com formas mais leves de restrição, com risco acrescido de desempenhos perinatais e neonatais adversos. Isto representa um motivo de alarme visto que a incidência de fetos LIG é de aproximadamente 10% nos países desenvolvidos⁸.

Como o doppler umbilical se mostrou ineficaz na demonstração das formas mais leves de RCF, outros parâmetros têm sido propostos e testados para esse fim, tais como a artéria uterina, a artéria cerebral média, a artéria cerebral anterior e o índice cérebro-placentário (ICP)⁹⁻¹¹. Tem-se admitido uma nova forma de restrição, a tardia, que se distingue da precoce pelos seguintes parâmetros: peso <P3 e/ou índice cérebro-placentário (ICP) alterado e/ou doppler da artéria uterina (AUt) alterado.

Um dos efeitos que se tem verificado nos fetos LIG de termo com doppler umbilical normal é o denominado efeito de *brain-sparing*, outrora considerado um efeito protetor, mas que se tem mostrado fortemente associado a um desenvolvimento neurológico alterado.

Crianças LIG parecem ser mais propensas a menor nível de inteligência, pior performance académica, competência social diminuída, problemas de comportamento e deficiências cognitivas a longo termo.

Com este trabalho pretende-se avaliar a existência de diminuição dos *scores* do neurodesenvolvimento em crianças nascidas LIG de termo em comparação com as crianças nascidas com peso adequado.

MATERIAIS E MÉTODOS

De modo a incluir todos os artigos sobre o desenvolvimento neurológico em recém-nascidos LIG de termo foi consultada a base de dados eletrônica PubMed. A pesquisa foi limitada aos últimos cinco anos e aos artigos escritos em inglês ou português. Foram pesquisados artigos de todo o tipo de estudos, em revistas indexadas.

Foram combinadas palavras-chaves para os conceitos de interesse. A pesquisa incluiu os seguintes termos: (*neurodevelopment** OR “*neurodevelopmental outcome**” OR “*neurodevelopmental disorder**” OR “*neurodevelopmental disability*” OR “*neurodevelopmental score*” OR “*neurodevelopmental delay**” OR *cognition** OR “*cognitive* development*” OR “*cognitive outcome**” OR “*cognitive disorder**” OR “*cognitive disability**” OR “*cognitive score**” OR “*learning disorder**” OR “*learning disability**” OR “*learning delay**” OR “*mental* retardation*” OR “*brain* development*” OR “*intelligence**” OR *Bayley** OR “*Bayley test**” OR *Wechsler** OR “*Wechsler test**” OR “*Stanford Binet**” OR “*Stanford Binet test**”) AND (*SGA** OR “*term SGA*” OR “*small for gestational age*” OR “*term small for gestational age*”) AND (*newborn** OR *baby** OR *infant** OR *child** OR *fetus**).

As referências bibliográficas dos artigos identificados também foram usadas para encontrar outros artigos relevantes para este trabalho.

Para a realização deste trabalho foram incluídos os recém-nascidos LIG (peso ao nascer abaixo do percentil 10 (P10) e doppler da artéria umbilical normal ou outra designação consoante o estudo) e os recém-nascidos com RCF tardia. Apenas foram incluídos os recém-nascidos de termo ou quase-termo ($\geq 34s$), de modo a eliminar a mortalidade e morbidade relacionada com a prematuridade e as suas complicações.

Foram estabelecidos como critérios de exclusão os seguintes: doenças genéticas ou cromossômicas, malformações congénitas, gestação múltipla, pré-eclâmpsia ou eclâmpsia, infecção materna no 3º trimestre, infeções TORCH e patologia materna crónica significativa.

De igual forma excluíram-se os estudos que apenas comparavam os fetos LIG com os fetos com RCF e não com os fetos AIG.

RESULTADOS

Com esta estratégia identificaram-se 182 estudos na PubMed. A relevância dos mesmos foi examinada e 60 artigos foram selecionados para uma revisão mais detalhada após leitura do título e do resumo.

Após aplicar os critérios de exclusão descritos, apenas 25 artigos foram selecionados, sendo que alguns eram artigos de revisão^{10,12-15}, usados essencialmente na comparação de resultados. Não foi possível sintetizar os dados numa meta análise pela heterogeneidade entre os estudos.

No primeiro artigo, Oros *et al.* (2010)¹⁶ avaliou qual seria o melhor preditor da restrição: a artéria cerebral média (ACM) ou a artéria cerebral anterior (ACA). Neste mostrou-se que os fetos LIG com redistribuição na ACM, em comparação com os AIG, apresentavam um risco superior de performance anormal nas áreas motora (36 vs 20%, $p=0.02$) e organizacional (25 vs 17.5%, $p=0.03$). Os fetos com redistribuição na ACA apresentaram apenas alteração na área organizacional, não mostrando qualquer benefício na utilização desta. Apesar disto, concluíram que os fetos LIG apresentam um risco acrescido de neurocomportamento neonatal alterado em relação aos AIG.

No mesmo ano, foi estudado o metabolismo e a microestrutura cerebral em 13 pacientes¹⁷ de modo a avaliar o impacto de se nascer LIG. Foram abrangidos os metabolitos que, hipoteticamente, estariam alterados em casos de hipóxia crónica ligeira. Durante o estudo não se observou quaisquer irregularidades anatómicas no SNC em ambos os grupos (LIG e AIG), contudo a razão Ino (Inositol)/Co (Colina) foi significativamente maior no grupo LIG (0.57 vs 0.25; $p=0.04$). Ainda, os níveis dos coeficientes de difusão aparente (CDA) no trato piramidal mostraram-se aumentados em cerca de 12% nos fetos LIG em comparação com os AIG ($p=0.04$). Uma tendência para valores superiores nos CDA em fetos LIG foi observada no lobo frontal (5.7%), lobo occipital (3.3%) e corpo caloso (5.5%). Também houve uma diferença não significativa na difusão de água entre os fetos LIG e AIG no lobo frontal (5.7%) e no corpo caloso (5.5%). Concluiu-se que os fetos LIG apresentam alterações cerebrais, sugerindo um desenvolvimento *in utero* alterado.

De Bie *et al.* (2011)¹⁸ analisou as diferenças globais e regionais da anatomia cerebral em crianças de 4-7 anos nascidas LIG com e sem *catch-up* em comparação com crianças nascidas AIG. Quando os grupos foram comparados verificou-se que o grupo LIG tinha um volume cerebral total menor ($p=0.002$), com menor área de superfície cortical. O volume da substância branca, tanto do cérebro como do cerebelo, também

esteve significativamente diminuído. Os volumes dos gânglios basais e do tálamo foram menores no grupo de estudo e ainda se verificou uma diminuição do volume da substância cinzenta, embora menos pronunciada que a da substância branca. Várias áreas do córtex, particularmente o lobo frontal, apresentavam maior espessura no grupo LIG. Após a análise dos subgrupos, as diferenças foram mais acentuadas entre o subgrupo LIG sem *catch-up* e o AIG.

No mesmo estudo, as crianças LIG tiveram menor pontuação no quociente de inteligência (QI), quando comparadas com as crianças AIG (104.3 vs 113.1, $p=0.010$).

Eikenes *et al.* (2012)¹⁹ concluiu que nascer LIG conduz a uma reduzida integridade da substância branca na vida adulta. Neste foram examinados adultos (18-22anos) através de imagens de tensor de difusão. Os resultados revelaram uma redução significativa na anisotropia fracionada (AF) no grupo LIG em comparação com o grupo controlo nos: fascículo uncinado, fascículo longitudinal inferior e fascículo fronto-occipital inferior bilateralmente; e na cápsula externa e ramo anterior da cápsula interna do hemisfério direito. No grupo LIG, a AF esteve negativamente correlacionada com o QI total em diversas localizações.

Em 2012, Lund *et al.*²⁰ estimou o impacto subjetivo na qualidade de vida e saúde mental de adultos nascidos LIG. No grupo LIG verificaram uma maior prevalência de problemas na saúde mental que o controlo na *ASR (Adult Self Report)*: ansiedade/depressão, problemas do pensamento, problemas de atenção, comportamento agressivo e problemas de internalização ($p<0.01$), queixas somáticas e problemas de externalização (p entre 0.01 a 0.05). Este grupo também apresentou resultados inferiores nas escalas de saúde mental, funcionamento social e papel emocional ($p\leq 0.01$) de acordo com o *SF-36 (Short Form 36 Health Survey)*. Os adultos nascidos LIG tiveram *scores* inferiores na aceitação social (*SPPA-R, Self Perception Profile for Adolescents-Revised*). Os autores sugeriram que a saúde mental auto-referida e o bem-estar na vida adulta podem estar afetados negativamente pelo baixo peso à nascença.

Pueyo *et al.* (2012)²¹ examinou a lesão neuronal, os défices cognitivos e a perceção visual em 2 coortes de crianças, 40 LIG e 39 AIG. No grupo LIG observou-se fibras do nervo retiniano (*RNFL, Retinal Nerve Fiber Layer*) mais finas em comparação com o grupo AGA (98.2 vs 104.5 μ m, $p=0.012$), sendo a espessura média da *RNFL* 5.8% inferior. Adicionalmente, as crianças LIG mostraram um pior desempenho na maioria das tarefas cognitivas, exibindo uma pior performance nas tarefas de cópia (3.27 vs 3.56, $p=0.036$) e uma taxa de QI subótimos superior (15% vs 0%, $p=0.025$) em

comparação com o grupo AGA. Entre os domínios cognitivos, os mais afetados nas crianças LIG foram os espacial, construtivo, de aprendizagem e motor. Assim, as crianças LIG de termo têm um risco superior de défices cognitivos e lesão axonal nas RNFL aos 5-6½ anos.

Chaudhari *et al.*²² ao avaliar adultos jovens nascidos LIG, verificou que estes apresentavam um QI inferior aos adultos nascidos LIG. As dificuldades cognitivas também se refletiram através de uma maior taxa de desemprego, abandono escolar ou necessidade de educação especial.

Løhaugen *et al.*²³ comparou 59 adultos LIG e 81 AIG. Os resultados totais do QI, em geral, foram inferiores no grupo LIG em comparação com o grupo controlo. Nos índices do QI, o grupo LIG pontuou menos na compreensão verbal, memória de trabalho e organização perceptual. 17 adultos LIG (29%) obtiveram um pequeno *score* do QI, em comparação com 12 (15%) no grupo controlo (OR, 2.42; IC 95%, 1.02-5.75; p=0.045). Acima de tudo, o grupo LIG pontuou menos que o controlo em todos os 13 subtestes do QI, atingindo a significância em 6.

Neste estudo 13.5% do grupo LIG recebeu educação especial em comparação com 2.5% do grupo controlo; e 12% do grupo LIG e 2.5% do grupo controlo estavam desempregados ou fora da escola.

Por sua vez, Savchev *et al.* (2013)²⁴ incluíram no ensaio um total de 223 crianças e avaliaram o seu desenvolvimento neurológico aos 24 meses. O grupo de estudo, em relação ao controlo, mostrou resultados inferiores em todos os domínios avaliados. As diferenças nos domínios cognitivo, linguístico e motor permaneceram significativas após os ajustes.

Egaña-Ugrinovic *et al.* (2014)²⁵ observou o desenvolvimento do corpo caloso (CC) em 117 fetos LIG (79 com RCF tardia) e 73 AIG. Novamente, os LIG tinham um CC significativamente menor (1.3996 ± 0.26 vs 1.664 ± 0.31 ; $p < 0.01$). A redução no comprimento do CC foi semelhante nos 2 subgrupos LIG em comparação com os controlos, mas houve uma tendência linear indicando uma relação com os critérios de gravidade. O desenvolvimento do CC esteve significativamente alterado nos fetos LIG, o que se relacionou com uma pior performance neurocomportamental.

A mesma equipa²⁶ explorou as diferenças da ínsula cortical *in utero* em fetos LIG e a sua associação com o neurocomportamento neonatal. Todos os valores da espessura e da profundidade insular foram significativamente diferentes entre os 2 grupos. Os fetos LIG apresentaram um índice de assimetria insular cortical esquerda

mais pronunciado nas análises da espessura e do volume, em comparação com os AIG. As diferenças mostraram-se estatisticamente significativas no córtex insular pósteroesquerdo (índice de assimetria, -0.115 vs -0.078; $p=0.038$). Os valores da AF nos fetos LIG mostraram uma diferença significativa na ínsula anterior esquerda (314.65 ± 123.45 vs 457.94 ± 195.67 , $p=0.03$).

Nesta investigação o grupo LIG também foi dividido em 2 subgrupos, para distinção daqueles com RCF tardia. O subgrupo com RCF teve uma tendência para maiores alterações na espessura e volume do córtex insular em comparação com o subgrupo LIG e AIG. As medidas insulares, no grupo LIG, correlacionaram-se significativamente com o neurocomportamento. Então, a morfometria insular cortical mostrou-se alterada em fetos LIG e relacionou-se com uma pior performance neurocomportamental.

Mello *et al.* (2014)²⁷ comparou o comportamento de lactentes LIG e AIG. Os valores obtidos foram significativamente mais baixos no grupo LIG nos itens: estado predominante, estado de alerta, afeto positivo, exploração de objetos/ambiente e interação com o examinador. Os resultados dos *scores* na BRS (*Behaviour Rating Scale*) foram menores no 2º mês no grupo LIG. Apesar de os lactentes LIG pontuarem menos nos 6º e 12º meses, as diferenças não atingiram a significância quando em comparação com os AIG. Recém-nascidos LIG tiveram pior competência neurocomportamental, o que sugeriu um atraso na maturação neurológica.

No sentido de aceder aos efeitos do baixo peso no desempenho cognitivo e nas alterações estruturais no SNC na idade escolar foi realizado um estudo transversal²⁸ em crianças nascidas LIG com $>34s$. As crianças LIG apresentaram uma espessura da *RNFL* menor (94.1 vs $98.8\mu m$, $p=0.007$) e uma percentagem superior de *scores* de Bender anormais (27.3 vs 6.2% , $p=0.017$). Estas diferenças foram mais evidentes em crianças com peso $<P3$. Em suma, nascer LIG induz um padrão neuronal distinto de alterações estruturais que persistem na idade escolar.

Østgård *et al.* (2014)²⁹ comparou os volumes cerebrais em adultos nascidos LIG e AIG. O volume cerebral total esteve reduzido em 5.6% ($p<0.001$) no grupo LIG e a área da superfície cortical esteve reduzida neste grupo em diversas regiões ao longo do córtex. A diferença entre grupos foi de $8-10\%$ nas regiões mais afetadas. O grupo LIG exibiu uma redução regional da área de superfície cortical, particularmente nos lobos frontal, parietal e temporal. Os volumes do cérebro, da substância cinzenta e branca e do putamen também se mostraram reduzidos neste grupo.

Ainda se verificou que o grupo de estudo teve um QI médio 5 pontos abaixo do QI do grupo controlo (95.6 vs 100.2, $p < 0.025$).

Østgård *et al.* (2014)³⁰ estudou o funcionamento neuropsicológico em adultos jovens. O grupo LIG obteve *scores* significativamente menores ($p < 0.01$) nos domínios da atenção, executivo e de memória em comparação com os AIG. O grupo LIG obteve *scores* inferiores na maioria dos testes neuropsicológicos, com diferenças significativas em 6 das 46 medidas. As diferenças foram superiores no domínio memória.

De Bie *et al.* (2015)³¹ observou diferentes padrões de ativação em crianças de 4-7 anos nascidas LIG. Apesar de dentro dos valores normais, as crianças LIG mostraram um QI inferior aos das AIG. A nível da performance as crianças LIG responderam mais lentamente, embora de forma não significativa. A análise global do cérebro indicou menor ativação no giro parahipocampal esquerdo nas crianças LIG. A análise dos subgrupos mostrou que as crianças LIG sem *catch-up* apresentavam as maiores diferenças em relação às AIG. Os resultados dos testes neuropsicológicos indicaram menores pontuações no QI e menor capacidade de memória imediata nas crianças com baixo peso.

No estudo de Gabriela Egaña-Ugrinovic *et al.* (2015)³² os fetos LIG exibiram um CC mais curto (0.49 vs 0.52; $p < 0.01$) e pequeno (1.83 vs. 2.03; $p < 0.01$) com um esplénio menor (0.47 vs. 0.55; $p < 0.01$) em comparação com os controlo. O crescimento do CC esteve reduzido em comparação com o controlo. As alterações foram mais proeminentes no subgrupo com RCF. O acesso neurosonográfico do CC mostrou alterações significativas no desenvolvimento do CC, sugerindo reorganização cerebral *in utero* em fetos LIG.

Rogne *et al.*³³ avaliou a associação entre o padrão de crescimento fetal e a função cognitiva aos 5 e 9 anos e o volume cerebral aos 15 anos. O grupo LIG, aos 5 anos, teve um QI inferior em comparação com o AIG (107.3 vs 112.5, $P < 0.05$). Existiram algumas diferenças no volume cerebral aos 15 anos entre o grupo LIG e o AIG, que após ajustes só se verificaram na substância branca talâmica (17.4 vs 18.6 cm, $P < 0.01$) e cerebelar (21 vs 24.3 cm, $P < 0.01$). As crianças LIG tiveram scores de QI inferiores aos 5 e 9 anos e volumes cerebrais mais pequenos aos 15 anos em comparação com as AIG.

Em 2015, Sanz-Cortes *et al.*³⁴ avaliou 119 fetos no sentido de determinar a relação entre o metabolismo e a microestrutura cerebral fetal e o desenvolvimento do corpo caloso. No estudo, a espectroscopia mostrou diminuição da razão NAA (N-

acetilaspártato)/Co e aumento da Co/Cr (creatinina) em fetos LIG. Estes também apresentaram menor biometria da cabeça, menor CC e maior profundidade da ínsula e do cíngulo. A razão NAA/Co do lobo frontal mostrou correlação com o diâmetro biparietal ($r=0.259$; $p=0.021$), a circunferência da cabeça ($r=0.259$; $p=0.026$), o comprimento do CC ($r=0.265$, $p=0.026$) e área de 6 das 7 subdivisões do CC. Concluíram que os níveis de NAA/Co (marcador da atividade neuronal) do lobo frontal mostram uma forte associação com o desenvolvimento do CC. Então, os sinais de programação cerebral fetal podem afetar o metabolismo e a microestrutura cerebral, o que poderá ser associado ao compromisso do desenvolvimento cerebral em fetos LIG.

Simões *et al.* (2015)³⁵ determinou os níveis dos metabólitos cerebrais através da espectroscopia de prótons. As crianças LIG apresentaram um aumento nos níveis de glutamato no lobo frontal em comparação com as AIG. Um aumento no NAA total (NAAt) também se verificou no grupo de estudo. Quando consideradas as razões metabólicas, o grupo LIG apresentou aumentos significativos nas seguintes: Glutamato+glutamina/Cr e NAAt/Cr. Dentro do grupo LIG, o subgrupo com RCF tardia ($n=26$) apresentou níveis aumentados de glutamato e NAAt em comparação com o grupo controle, alcançando a significância na razão NAAt/Cr. Ainda, os níveis de glutatona estavam significativamente reduzidos nesse subgrupo. As crianças LIG tiveram resultados inferiores aos do controle na escala de Bayley-III, atingindo a significância na área da linguagem ($p=0.013$). Os níveis estimados de glutatona e mio-inositol correlacionaram-se com os *scores* adaptativos e de linguagem, respetivamente. *Scores* baixos na linguagem associaram-se a níveis baixos de mio-inositol, enquanto que níveis elevados de NAA/Cr e glutamato/Cr foram encontrados em crianças com resultados cognitivos e motores baixos, respetivamente.

DISCUSSÃO

Em todos os estudos verificou-se que os indivíduos nascidos LIG apresentaram qualquer grau de alteração neurológica determinando piores funcionamentos cognitivos e neurocomportamentais no futuro.

Em alguns^{23,25,26,29,32} o grupo LIG foi subdividido em dois conforme a presença ou não de parâmetros de gravidade. Em todos se concluiu que as crianças pertencentes ao subgrupo da RCF tardia apresentavam maiores atrasos na maturação cerebral e piores resultados cognitivos e as restantes crianças LIG eram um grupo intermedio entre as com RCF e os AIG. Isto sugere que existem vários graus de perturbação neurológica no grupo LIG, cada um com implicações clínicas diferentes.

Conforme já referido, a artéria umbilical tem-se mostrado ineficaz na identificação de fetos LIG com outras formas de restrição mais ligeiras. Afinal existem modelos animais³⁶ e matemáticos³⁷ que afirmam que o doppler só se torna alterado em fases avançadas de disfunção da placenta.

No âmbito de resolver esta questão, diversos estudos³⁷⁻⁴² têm sido feitos para encontrar parâmetros mais sensíveis e específicos.

Em 2010 Cruz-Martinez *et al.*³⁹ mostrou que mais de 35% dos fetos LIG apresentavam uma deterioração progressiva nos índices do doppler cerebral antes do parto. Posteriormente observou que um doppler da artéria uterina alterado está associado a um risco superior de desenvolver índices de doppler cerebrais anormais¹¹. Contudo, concluíram que este índice não melhora o poder preditivo dos índices cerebrais. A avaliação doppler da artéria uterina e os parâmetros cerebrais se têm demonstrado mais sensíveis na deteção de formas ligeiras de insuficiência placentária, tendo sido realizado recentemente um protocolo⁴³ para seguimento dos bebés com restrição precoce e tardia.

A avaliação das alterações na placenta⁴⁴ também pode ser útil na identificação de fetos com verdadeiras formas de restrição e padrões de neurodesenvolvimento alterados. Assim, Parra-Saavedra *et al.* (2014)⁴⁵ avaliou o *outcome* do neurodesenvolvimento em fetos LIG com e sem sinais histopatológicos de insuficiência placentária. Numa fração substancial de bebés LIG sem evidência ecográfica de patologia placentária, ainda são identificadas alterações histológicas compatíveis com insuficiência placentária, sendo que estes apresentam um risco acrescido de desenvolver problemas neurológicos no futuro. Assim, sugeriu-se que a extensão da patologia placentária é a chave para a não existência de alterações no doppler umbilical.

Outros recursos que se têm mostrado úteis na identificação de verdadeiras formas de restrição são a ressonância magnética (RM), a espectroscopia^{17,19,25,26,29,33-35,18}, a tomografia de coerência ótica^{21,28} e a magnetoencefalografia.

Sanz-Cortes *et al.*⁴⁶ observou que a análise da textura cerebral por RM pode ser importante para prever o neurodesenvolvimento em crianças LIG.

Os metabolitos cerebrais^{34,47-49} poderão ser vantajosos na distinção de fetos constitucionalmente pequenos ou com RCF. Os resultados encontrados estão de acordo com outros realizados em fetos com RCF^{47,48}. A alteração dos metabolitos cerebrais foi associada a várias patologias cerebrais^{50,51}. O NAA é considerado um marcador da integridade neuronal e axonal⁴⁹. A sua diminuição em fetos LIG pode ser explicada por um atraso na complexidade sináptica ou por uma perda ou lesão neuronal^{52,53}. Um aumento nos níveis de Co pode ser atribuído à lesão e reparo da mielina em adição à inflamação⁵⁴.

No desenvolvimento cerebral parecem haver maiores alterações no lobo frontal^{29,46,48} e no corpo caloso^{25,32,34}. A substância principalmente afetada foi a branca^{19,29,18,54}. Estes dados podem refletir uma maior vulnerabilidade destas regiões à hipóxia, sugerindo desenvolvimento cerebral *in utero* alterado em fetos LIG.

Ainda, modelos animais⁵⁵ revelaram que leitões nascidos LIG apresentam défices de aprendizagem espacial e de memória e desenvolvimento anormal da substância branca.

A AF nos tratos de associação ventral e nas cápsulas interna e externa são sinais de alterações na microestrutura da substância branca nos cérebros dos adultos jovens nascidos LIG de termo¹⁹. Uma AF reduzida geralmente representa dano ou organização reduzida nas faixas de substância branca⁵⁶ e está relacionada com lesão axonal e diminuição da mielinização⁵⁷.

Evidência convergente suporta uma associação entre os distúrbios na substância branca e uma variedade de perturbações mentais⁵⁸⁻⁶⁰. Igualmente, anomalias no desenvolvimento do CC foram associadas a diversas patologias cognitivas⁶¹.

A ínsula^{26,34,62} igualmente parece ser mais suscetível à subnutrição e/ou hipóxias sustentadas. Os valores inferiores da anisotropia podem implicar um córtex mais desorganizado nessa área e a assimetria existente pode resultar de um curso maturacional alterado nestes fetos.

O aumento de 12% no CDA do trato piramidal dos fetos LIG suporta a existência de atraso de maturação ou desorganização estrutural nesta área¹⁷. O trato

piramidal é a primeira região a se desenvolver, podendo manifestar mais precocemente qualquer atraso na maturação.

A *RNFL*^{21,28} é composta por axónios de células ganglionares, providenciando uma janela única para o estudo da degeneração neuronal. A *RNFL* não tem mielina, sendo um excelente biomarcador para a lesão axonal. Houve uma correlação direta entre o baixo peso à nascença e a espessura da *RNFL* em crianças *LIG* de termo. Apesar de subclínica na infância, a perda de axónios no nervo ótico pode ser um sinal de menor reserva neuronal e pode aumentar a suscetibilidade futura para certas doenças oculares.

Indivíduos nascidos *LIG* apresentaram maior morbidade psiquiátrica^{14,20}, havendo concordância com ensaios onde a restrição fetal se associou a um aumento de problemas mentais em adolescentes e adultos jovens, incluindo depressão e ansiedade⁶³⁻⁶⁷.

Alguns dos bebés *LIG* atingem o peso e altura normais para a população geral, sendo isto designado por fenómeno de *catch-up*. Este foi sido associado a melhores *outcomes* cognitivos^{15,31,18,68-70}. É necessário perceber se a hormona de crescimento exógena^{15,70} poderá prevenir danos neurológicos futuros.

CONCLUSÃO

Estes resultados sugerem que alguns fetos LIG sem sinais de insuficiência placentária (doppler da AU normal) são verdadeiras formas de RCF de início tardio, podendo apresentar graus subtis de lesão neurológica.

É necessário reconhecer estas alterações precocemente de modo a alterar o prognóstico destas crianças.

Reconhecer a RCF tardia como um fator de risco de desenvolver problemas neurológicos a longo-termo revela a importância de investigar possíveis intervenções preventivas, tais como programas de desenvolvimento geral^{71,72} ou intervenções educacionais.

AGRADECIMENTOS

A realização deste trabalho só foi possível com a colaboração e a orientação do Dr. Rui Carvalho, ao qual agradeço todo o apoio.

REFERÊNCIAS

1. McIntire, D. D., Bloom, S. L., Casey, B. M., & Leveno, K. J. (1999). Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *The New England Journal of Medicine*, *340*:1234-1238.
2. Bukowski, R., Burgett, A. D., Gei, A., Saade, G. R., & Hankins, G. D. V. (2003). Impairment of fetal growth potential and neonatal encephalopathy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *188*: 1011–1015.
3. McCarton, C. M., Wallace, I. F., Divon, M., & Vaughan, H. G., Jr. (1996). Cognitive and Neurologic Development of the Premature, Small for Gestational Age Infant Through Age 6: Comparison by Birth Weight and Gestational Age. *Pediatrics*, *98*: 1167–1178.
4. Hutton, J. L., Pharoah, P. O., Cooke, R. W., & Stevenson, R. C. (1997). Differential effects of preterm birth and small gestational age on cognitive and motor development. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, *76*(2): F75–F81.
5. Maulik, D. (2006). Fetal growth compromise: definitions, standards, and classification. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, *49*(2): 214–218.
6. Seeds, J. W., & Peng, T. (1998). Impaired growth and risk of fetal death: is the tenth percentile the appropriate standard? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *178*(4): 658–669.
7. Lausman, A., Kingdom, J., Gagnon, R., Basso, M., Bos, H., Crane, J., Sanderson, F. (2013). Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis, and management. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada : JOGC = Journal D'obstétrique et Gynécologie Du Canada : JOGC*, *35*(8): 741–757.
8. Imdad, A., Yakoob, M. Y., Siddiqui, S., & Bhutta, Z. A. (2011). Screening and triage of intrauterine growth restriction (IUGR) in general population and high risk pregnancies: a systematic review with a focus on reduction of IUGR related stillbirths. *BMC Public Health*, *11 Suppl 3*: S1.
9. Morales-Roselló, J., Khalil, A., Morlando, M., Papageorghiou, A., Bhide, A., & Thilaganathan, B. (2014). Changes in fetal Doppler indices as a marker of failure to reach growth potential at term. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, *43*(3): 303–310.
10. DeVore, G. R. (2015). The importance of the cerebroplacental ratio in the evaluation of fetal well-being in SGA and AGA fetuses. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *213*(1): 5–15.
11. Cruz-Martinez, R., Savchev, S., Cruz-Lemini, M., Mendez, a., Gratacos, E., & Figueras, F. (2015). Clinical utility of third-trimester uterine artery Doppler in the prediction of brain hemodynamic deterioration and adverse perinatal outcome in small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, *45*(3): 273–278.
12. Meher, S., Hernandez-Andrade, E., Basheer, S. N., & Lees, C. (2015). Impact of cerebral redistribution on neurodevelopmental outcome in small for gestational age or growth restricted babies: a systematic review. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, *46*(4):398-404.
13. Arcangeli, T., Thilaganathan, B., Hooper, R., Khan, K. S., & Bhide, a. (2012). Neurodevelopmental delay in small babies at term: A systematic review. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, *40*(3): 267–275.

14. Grissom, N. M., & Reyes, T. M. (2013). Gestational overgrowth and undergrowth affect neurodevelopment: similarities and differences from behavior to epigenetics. *International Journal of Developmental Neuroscience: The Official Journal of the International Society for Developmental Neuroscience*, 31(6): 406–414.
15. Lee, P. A., & Houk, C. P. W. Cognitive and psychosocial development concerns in children born small for gestational age. *Pediatric Endocrinology Reviews: PER*, 10(2): 209–216.
16. Oros, D., Figueras, F., Cruz-Martinez, R., Padilla, N., Meler, E., Hernandez-Andrade, E., & Gratacos, E. (2010). Middle versus anterior cerebral artery Doppler for the prediction of perinatal outcome and neonatal neurobehavior in term small-for-gestational-age fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 35(4): 456–461.
17. Sanz-Cortés, M., Figueras, F., Bargalló, N., Padilla, N., Amat-Roldan, I., & Gratacós, E. (2010). Abnormal brain microstructure and metabolism in small-for-gestational-age term fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 36(2): 159–165.
18. De Bie, H. M. a, Oostrom, K. J., Boersma, M., Veltman, D. J., Barkhof, F., Delemarre-van de Waal, H. a., & van den Heuvel, M. P. (2011). Global and regional differences in brain anatomy of young children born small for gestational age. *PLoS ONE*, 6(9): e24116.
19. Eikenes, L., Martinussen, M. P., Lund, L. K., Løhaugen, G. C., Indredavik, M. S., Jacobsen, G. W., Håberg, A. K. (2012). Being born small for gestational age reduces white matter integrity in adulthood: a prospective cohort study. *Pediatric Research*, 72(6): 649–654.
20. Lund, L. K., Vik, T., Lydersen, S., Løhaugen, G. C. C., Skranes, J., Brubakk, A.-M., & Indredavik, M. S. (2012). Mental health, quality of life and social relations in young adults born with low birth weight. *Health and Quality of Life Outcomes*, 10, 146.
21. Pueyo, V., Oros, D., Valle, S., Tuquet, H., Güerri, N., Argüelles, M., & Ventura, P. (2012). Axonal loss and cognitive deficits in term infants with normal umbilical artery Doppler born small-for-gestational age. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 40(3): 297–303.
22. Chaudhari, S., Otiv, M., Khairnar, B., Pandit, A., Hoge, M., & Sayyad, M. (2013). Pune low birth weight study - Birth to adulthood - Cognitive development. *Indian Pediatrics*, 50(9): 853–857.
23. Løhaugen, G. C. C., Østgård, H. F., Andreassen, S., Jacobsen, G. W., Vik, T., Brubakk, A.-M., Martinussen, M. (2013). Small for gestational age and intrauterine growth restriction decreases cognitive function in young adults. *The Journal of Pediatrics*, 163(2): 447–453.
24. Savchev, S., Sanz-Cortés, M., Cruz-Martinez, R., Arranz, a., Botet, F., Gratacos, E., & Figueras, F. (2013). Neurodevelopmental outcome of full-term small-for-gestational-age infants with normal placental function. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 42(2): 201–206.
25. Egaña-Ugrinovic, G., Sanz-Cortés, M., Couve-Pérez, C., Figueras, F., & Gratacós, E. (2014). Corpus callosum differences assessed by fetal MRI in late-onset intrauterine growth restriction and its association with neurobehavior. *Prenatal Diagnosis*, 34: 843–849.
26. Egaña-Ugrinovic, G., Sanz-Cortés, M., Figueras, F., Couve-Perez, C., & Gratacós, E. (2014). Fetal MRI insular cortical morphometry and its association with neurobehavior in late-onset small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 44(3): 322–329.

27. Mello, B., Gagliardo, H., & Gonçalves, V. (2014). Neurodevelopment of small-for-gestational age infants: behavioral aspects in first year. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 72(7): 517–523.
28. Oros, D., Altermir, I., Elia, N., Tuquet, H., Pablo, L. E., Fabre, E., & Pueyo, V. (2014). Pathways of neuronal and cognitive development in children born small-for-gestational age or late preterm. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 43(1): 41–47.
29. Østgård, H. F., Løhaugen, G. C. C., Bjuland, K. J., Rimol, L. M., Brubakk, A.-M., Martinussen, M., Skranes, J. (2014). Brain morphometry and cognition in young adults born small for gestational age at term. *The Journal of Pediatrics*, 165(5): 921–927.e1.
30. Østgård, H. F., Skranes, J., Martinussen, M., Jacobsen, G. W., Brubakk, A.-M., Vik, T., Løhaugen, G. C. C. (2014). Neuropsychological deficits in young adults born small-for-gestational age (SGA) at term. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 20(3): 313–23.
31. De Bie, H. M. A., de Ruiter, M. B., Ouwendijk, M., Oostrom, K. J., Wilke, M., Boersma, M., Veltman, D. J., Delemarre-van de Waal, H. A. (2015). Using fMRI to Investigate Memory in Young Children Born Small for Gestational Age. *PloS One*, 10(7):e0129721.
32. Egaña-Ugrinovic, G., Savchev, S., Bazán-Arcos, C., Puerto, B., Gratacós, E., & Sanz-Cortés, M. (2015). Neurosonographic assessment of the corpus callosum as imaging biomarker of abnormal neurodevelopment in late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 37(4): 281–288.
33. Rogne, T., Engstrøm, A. A., Jacobsen, G. W., Skranes, J., Østgård, H. F., & Martinussen, M. (2015). Fetal growth, cognitive function, and brain volumes in childhood and adolescence. *Obstetrics and Gynecology*, 125(3): 673–682.
34. Sanz-Cortés, M., Egaña-Ugrinovic, G., Simoes, R. V., Vazquez, L., Bargallo, N., & Gratacos, E. (2015). Association of brain metabolism with sulcation and corpus callosum development assessed by MRI in late-onset small fetuses. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 212(6): 804.e1–804.e8.
35. Simões, R. V., Cruz-Lemini, M., Bargalló, N., Gratacós, E., & Sanz-Cortés, M. (2015). Brain metabolite differences in one-year-old infants born small at term and association with neurodevelopmental outcome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 213(2): 210.e1–210.e11.
36. Morrow, R. J., Adamson, S. L., Bull, S. B., & Ritchie, J. W. (1989). Effect of placental embolization on the umbilical arterial velocity waveform in fetal sheep. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 161(4): 1055–1060.
37. Thompson, R. S., & Stevens, R. J. (1989). Mathematical model for interpretation of Doppler velocity waveform indices. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 27(3): 269–276.
38. Baschat, a. a. (2011). Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 37(5): 501–514.
39. Cruz-Martinez, R., Figueras, F., Hernandez-Andrade, E., Puerto, B., & Gratacós, E. (2010). Longitudinal brain perfusion changes in near-term small-for-gestational-age fetuses as measured by spectral Doppler indices or by fractional moving blood volume. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 203(1): 42.e1–6.

40. Hernandez-Andrade, E., Benavides Serralde, J. A., & Cruz-Martinez, R. (2012). Can anomalies of fetal brain circulation be useful in the management of growth restricted fetuses? *Prenatal Diagnosis*, *32*(2): 103–112.
41. Ishii, H., Takami, T., Fujioka, T., Mizukaki, N., Kondo, A., Sunohara, D., Isaka, K. (2014). Comparison of changes in cerebral and systemic perfusion between appropriate- and small-for-gestational-age infants during the first three days after birth. *Brain & Development*, *36*(5): 380–387.
42. Oros, D., Figueras, F., Cruz-Martinez, R., Meler, E., Munmany, M., & Gratacos, E. (2011). Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler indices in late-onset small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, *37*(2): 191–195.
43. Figueras, F., & Gratacós, E. (2014). Update on the Diagnosis and Classification of Fetal Growth Restriction and Proposal of a Stage-Based Management Protocol. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 86–98.
44. O’Keeffe, G. W., & Kenny, L. C. (2014). Predicting infant neurodevelopmental outcomes using the placenta? *Trends in Molecular Medicine*, *20*(6): 303–305.
45. Parra-Saavedra, M., Crovetto, F., Triunfo, S., Savchev, S., Peguero, A., Nadal, A., Figueras, F. (2014). Neurodevelopmental outcomes of near-term small-for-gestational-age infants with and without signs of placental underperfusion. *Placenta*, *35*(4): 269–274.
46. Sanz-Cortes, M., Ratta, G. a., Figueras, F., Bonet-Carne, E., Padilla, N., Arranz, A., Gratacos, E. (2013). Automatic Quantitative MRI Texture Analysis in Small-for-Gestational-Age Fetuses Discriminates Abnormal Neonatal Neurobehavior. *PLoS ONE*, *8*(7).
47. Story, L., Damodaram, M. S., Allsop, J. M., McGuinness, A., Patel, A., Wylezinska, M., Rutherford, M. a. (2011). Brain metabolism in fetal intrauterine growth restriction: A proton magnetic resonance spectroscopy study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *205*(5): 483.e1–483.e8.
48. Sanz-Cortes, M., Simoes, R. V, Bargallo, N., Masoller, N., Figueras, F., & Gratacos, E. (2015). Proton magnetic resonance spectroscopy assessment of fetal brain metabolism in late-onset “small for gestational age” versus “intrauterine growth restriction” fetuses. *Fetal Diagnosis and Therapy*, *37*(2): 108–16.
49. Moffett, J. R., Ross, B., Arun, P., Madhavarao, C. N., & Namboodiri, A. M. A. (2007). N-Acetylaspartate in the CNS: from neurodiagnostics to neurobiology. *Progress in Neurobiology*, *81*(2): 89–131.
50. Chang, L., Ernst, T., Leonido-Yee, M., Walot, I., & Singer, E. (1999). Cerebral metabolite abnormalities correlate with clinical severity of HIV-1 cognitive motor complex. *Neurology*, *52*(1): 100–108.
51. Mader, I., Rauer, S., Gall, P., & Klose, U. (2008). 1H MR spectroscopy of inflammation, infection and ischemia of the brain. *European Journal of Radiology*, *67*(2): 250–257.
52. Lorek, A., Takei, Y., Cady, E. B., Wyatt, J. S., Penrice, J., Edwards, A. D., Kirkbride, V. (1994). Delayed (“secondary”) cerebral energy failure after acute hypoxia-ischemia in the newborn piglet: continuous 48-hour studies by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Pediatric Research*, *36*(6): 699–706.
53. IMAMURA, K. (2003). Proton MR Spectroscopy of the Brain with a Focus on Chemical Issues. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*, *2*(3): 117–132.

54. Yeo, R. A., Gasparovic, C., Merideth, F., Ruhl, D., Doezema, D., & Mayer, A. R. (2011). A longitudinal proton magnetic resonance spectroscopy study of mild traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma*, 28(1): 1–11.
55. Radlowski, E. C., Conrad, M. S., Lezmi, S., Dilger, R. N., Sutton, B., Larsen, R., & Johnson, R. W. (2014). A neonatal piglet model for investigating brain and cognitive development in small for gestational age human infants. *PloS One*, 9(3): e91951.
56. Cascio, C. J., Gerig, G., & Piven, J. (2007). Diffusion tensor imaging: Application to the study of the developing brain. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 46(2): 213–223.
57. Counsell, S. J., Shen, Y., Boardman, J. P., Larkman, D. J., Kapellou, O., Ward, P., Rutherford, M. A. (2006). Axial and radial diffusivity in preterm infants who have diffuse white matter changes on magnetic resonance imaging at term-equivalent age. *Pediatrics*, 117(2): 376–386.
58. Davenport, N. D., Karatekin, C., White, T., & Lim, K. O. (2010). Differential fractional anisotropy abnormalities in adolescents with ADHD or schizophrenia. *Psychiatry Research*, 181(3): 193–198.
59. Phan, K. L., Orlichenko, A., Boyd, E., Angstadt, M., Coccaro, E. F., Liberzon, I., & Arfanakis, K. (2009). Preliminary evidence of white matter abnormality in the uncinate fasciculus in generalized social anxiety disorder. *Biological Psychiatry*, 66(7): 691–694.
60. White, T., Nelson, M., & Lim, K. O. (2008). Diffusion Tensor Imaging in Psychiatric Disorders. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*, 19(2): 97–109.
61. Paul, L. K. (2011). Developmental malformation of the corpus callosum: a review of typical callosal development and examples of developmental disorders with callosal involvement. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 3(1): 3–27.
62. Egaña-Ugrinovic, G., Sanz-Cortes, M., Figueras, F., Bargalló, N., & Gratacós, E. (2013). Differences in cortical development assessed by fetal MRI in late-onset intrauterine growth restriction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 209(2): 126.e1–126.e8.
63. Berle, J. Ø., Mykletun, A., Daltveit, A. K., Rasmussen, S., & Dahl, A. A. (2006). Outcomes in adulthood for children with foetal growth retardation. A linkage study from the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT) and the Medical Birth Registry of Norway. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 113(6): 501–509.
64. Vasiliadis, H.-M., Buka, S. L., Martin, L. T., & Gilman, S. E. (2010). Fetal growth and the lifetime risk of generalized anxiety disorder. *Depression and Anxiety*, 27(11): 1066–1072.
65. Vasiliadis, H.-M., Gilman, S. E., & Buka, S. L. (2008). Fetal growth restriction and the development of major depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 117(4): 306–312.
66. Alati, R., Lawlor, D. A., Mamun, A. A., Williams, G. M., Najman, J. M., O'Callaghan, M., & Bor, W. (2006). Is There a Fetal Origin of Depression? Evidence from the Mater University Study of Pregnancy and Its Outcomes. *American Journal of Epidemiology*, 165(5): 575–582.
67. Costello, E. J., Worthman, C., Erkanli, A., & Angold, A. (2007). Prediction from low birth weight to female adolescent depression: a test of competing hypotheses. *Archives of General Psychiatry*, 64(3): 338–344.

68. Modi, M., Saluja, S., Kler, N., Batra, a., Kaur, a., Garg, P., Soni, A., Suman, P. (2013). Growth and neurodevelopmental outcome of VLBW infants at 1 year corrected age. *Indian Pediatrics*, 50(6): 573–577.
69. Gascoin, G., & Flamant, C. (2013). [Long-term outcome in context of intra uterine growth restriction and/or small for gestational age newborns]. *Journal de Gynécologie, Obstétrique et Biologie de La Reproduction*, 42(8): 911–920.
70. Puga, B., Gil, P., de Arriba, A., Labarta, J. I., Romo, A., Mayayo, E., & Ferrández Longás, A. (2012). Neurocognitive development of children born small for gestational age (SGA). An update. *Pediatric Endocrinology Reviews : PER*, 9(4): 716–726.
71. Spittle, A., Orton, J., Anderson, P., Boyd, R., & Doyle, L. W. (2012). Early developmental intervention programmes post-hospital discharge to prevent motor and cognitive impairments in preterm infants. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12: CD005495.
72. Blauw-Hospers, C. H., Dirks, T., Hulshof, L. J., Bos, A. F., & Hadders-Algra, M. (2011). Pediatric physical therapy in infancy: from nightmare to dream? A two-arm randomized trial. *Physical Therapy*, 91(9): 1323–1338.

ANEXOS

Anexo 1. Sistematização dos artigos encontrados.

Estudo	Tipo de estudo	Objetivo	Grupo de estudo	Amostra	Gestação no parto	Métodos
Oros <i>et al.</i> (2010) ¹⁶	Longitudinal prospectivo	Avaliar se o Doppler da ACA é superior ao da ACM na previsão do <i>outcome</i> perinatal e neurocomportamento neonatal em fetos com doppler da AU normal.	Fetos com peso <P10 e IP doppler AU normal	98 LIG e 101 AIG	>37s	Ecografia 1s antes do parto, EACN às 40s.
Sanz-Cortés <i>et al.</i> (2010) ¹⁷	Transversal	Analisar as diferenças na microestrutura e metabolismo cerebral em fetos LIG e AIG às 37s.	Fetos com peso <P10 e IP doppler AU normal	8 LIG e 5 AIG	37 ± 1s	RM às 37s
De Bie <i>et al.</i> (2011) ¹⁸	Longitudinal prospectivo	Analisar a anatomia cerebral de crianças LIG aos 4-7anos.	Fetos com peso ≤-2DP	36 LIG (21 com <i>catch-up</i>) e 19 AIG	>34s	RM
Eikenes <i>et al.</i> (2012) ¹⁹	Longitudinal prospectivo	Investigar se nascer LIG afeta a integridade da substância branca na vida adulta (18-22 anos) e explorar as possíveis relações entre a AF e os fatores pré e perinatais e os <i>outcomes</i> cognitivos e psiquiátricos.	Fetos com peso <P10	46 LIG e 57 AIG	>37s	Imagem tensor de difusão
Lund <i>et al.</i> (2012) ²⁰	Longitudinal prospectivo	Avaliar o impacto a longo-termo de nascer LIG na saúde mental auto-relatada, na qualidade de vida, na auto-estima e nas relações sociais.	Fetos com peso <P10	55 LIG e 74 AIG	>37s	ASF of the Achenbach System of Empirically Based Assessment, Adult Autism Spectrum Quotient (AQ), SF-36, SPPA-R e WAIS-III aos 20 anos
Pueyo <i>et al.</i> (2012) ²¹	Longitudinal prospectivo	Aceder ao <i>outcome</i> cognitivo e às alterações estruturais no SNC aos 5-6 ½ anos.	Fetos com peso <P10 e IP doppler AU normal	40 LIG e 39 AIG	>37s	TCO do nervo ótico, teste de Weschsler (WPPSI) e Tarefas ROCF (Rey-Osterreich Complex Figure) aos 5-6 1/2anos.
Chaudhari <i>et al.</i> (2013) ²²	Longitudinal prospectivo	Aceder ao desenvolvimento cognitivo de crianças nascidas LIG aos 18 anos.	Fetos com peso <2000g	30 LIG e 71 AIG	>37s	Matrizes progressivas de Raven
Løphaugen <i>et al.</i> (2013) ²³	Longitudinal prospectivo	Examinar o efeito de nascer LIG na função cognitiva em adultos (19-20 anos).	Fetos com peso <P10	59 LIG (6 RCF) e 81 AIG	>37s	WAIS-III aos 19-20 anos
Savchez <i>et al.</i> (2013) ²⁴	Longitudinal prospectivo	Avaliar o <i>outcome</i> do neurodesenvolvimento de recém-nascidos LIG com função placentária normal aos 2 anos de idade.	Fetos com peso <P10 e IP doppler AU normal	112 fetos LIG e 111 AIG	>37s	Escala Bayley-III aos 24m
Egaña-Ugrinovic <i>et al.</i> (2014) ²⁵	Longitudinal prospectivo	Avaliar o desenvolvimento do CC em fetos LIG e AIG às 37s e a sua associação com o <i>outcome</i> neurocomportamental.	Fetos com peso <P10 e IP doppler AU normal	117 fetos LIG (79 com RCF tardia) e 73 AIG	>37s	RM às 37s nos 2 grupos e NBAS (Neonatal Behavioral Assessment Scale) às 42±1s nos fetos com RCF

Egaña-Ugrinovic <i>et al.</i> (2014) ²⁶	Longitudinal prospectivo	Avaliar a morfometria insular cortical e a sua associação com <i>outcomes</i> neurocomportamentais em fetos LIG e AIG.	Fetos com peso <P10 e IP doppler AU normal	65 LIG e 59 AIG	>37S	RM às 37s em ambos e escala NBAS às 42s nos fetos LIG
Mello <i>et al.</i> (2014) ²⁷	Longitudinal prospectivo	Comparar o comportamento de lactentes LIG e AIG de termo.	Fetos com peso <P10	25 LIG e 43 AIG no 2º mês, 25 LIG e 42 AIG no 6º mês, 22 LIG e 47 AIG no 12º mês	>37s	Escala Bayley do Desenvolvimento Infantil-II com ênfase na escala BRS nos 2º, 6º e 12º meses
Oros <i>et al.</i> (2014) ²⁸	Transversal	Aceder aos efeitos de nascer LIG nos <i>outcomes</i> cognitivos e nas alterações estruturais no SNC na idade escolar (6-8 anos).	Fetos com peso <P10 e IP doppler AU normal	41 LIG e 289 AIG	>34s	TCO da retina e teste <i>Children's Bender Visual Motor Gestalt (CBVMG)</i> aos 6-8 anos
Østgård <i>et al.</i> (2014) ²⁹	Longitudinal prospectivo	Examinar o volume cerebral e a área e espessura da superfície cortical e relacioná-los com a função cognitiva aos 20 anos.	Fetos com peso <P10	58 LIG e 81 AIG	>37s	RM, escala de Wechsler
Østgård <i>et al.</i> (2014) ³⁰	Longitudinal prospectivo	Estudar o funcionamento neuropsicológico em adultos jovens nascidos LIG.	Fetos com peso <P10	58 LIG e 81 AIG	>37s	Testes neuropsicológicos
De Bie <i>et al.</i> (2015) ³¹	Longitudinal prospectivo	Investigar a aprendizagem e a memória em crianças nascidas LIG.	Fetos com peso ≤-2DP	34 LIG (18 com catch-up) e 18 AIG	>34s	Testes neuropsicológicos e RM funcional aos 4-7 anos
Egaña-Ugrinovic <i>et al.</i> (2015) ³²	Longitudinal prospectivo	Explorar as diferenças no desenvolvimento do CC em fetos LIG em comparação com fetos AIG.	Fetos com peso <P10	94 LIG (64 RCF) e 74 AIG	>34s	Ecografia transvaginal
Rogne <i>et al.</i> (2015) ³³	Longitudinal prospectivo	Avaliar a associação entre o padrão de crescimento fetal e a função cognitiva aos 5 e 9 anos e o volume cerebral aos 15 anos.	Fetos com peso <P10	83 LIG e 105 AIG	>37s	Ecografia, RM, testes neuropsicológicos
Sanz-Cortes <i>et al.</i> (2015) ³⁴	Longitudinal prospectivo	Determinar a relação entre o metabolismo e a microestrutura cerebrais e o desenvolvimento do CC em fetos LIG e AIG às 37s.	Fetos com peso <P10 e IP doppler AU normal	64 LIG e 55 AIG	≥37s	Espectroscopia de prótons por RM e RM às 37s
Simões <i>et al.</i> (2015) ³⁵	Longitudinal prospectivo	Aceder aos níveis dos metabolitos através da espectroscopia por RM em crianças de 1 ano e a sua associação com o neurodesenvolvimento.	Fetos com peso <P10 e IP doppler AU normal	40 LIG (31 com RCF tardio) e 30 AIG	>37s	Espectroscopia de prótons por RM, Escala de Bayley-III

Anexo 2. Abreviaturas utilizadas ao longo do trabalho

ACA - Artéria Cerebral Anterior
ACM - Artéria Cerebral Média
AF - Anisotropia Fracionada
AIG - Adequado para a Idade Gestacional
ASR - Adult Self Report
AU - Artéria Umbilical
AUt - Artéria Uterina
BRS - Behaviour Rating Scale
CC - Corpo caloso
CDA - Coeficientes de Difusão Aparente
Co - Colina
Cr - Creatinina
DP - Desvio Padrão
EACN - Escala de Acesso ao Comportamento Neonatal
ICP - Índice Cérebro-Placentário
Ino - Inositol
LIG - Leve para a Idade Gestacional
NAA - N-acetilaspártato
NAA_t - NAA total
NBAS - Neonatal Behavioral Assessment Scale
P10/3 - Percentil 10/3
QI - Quociente de Inteligência
RCF - Restrição de Crescimento Fetal
RM - Ressonância Magnética
RNFL - Retinal Nerve Fiber Layer
SF-36 - Short Form 36 Health Survey
SNC - Sistema Nervoso Central
SPPA-R - Self Perception Profile for Adolescents-Revised
TCO - Tomografia de Coerência Ótica
WAIS-III - Wechsler Adult Intelligence Scale-III