

Prematuridade como fator de risco para pressão arterial elevada em crianças: uma revisão sistemática

Preterm birth as a risk factor for high blood pressure in children: a systematic review

Anna Paula Coelli ¹
 Larissa Rangel Nascimento ¹
 Jose Geraldo Mill ²
 Maria del Carmen Bisi Molina ¹

Abstract

Epidemiological studies have suggested that arterial hypertension is a chronic disease that begins in childhood, and that prematurity (birth at less than 37 weeks' gestational age) is potentially associated with the development of hypertension in childhood and adulthood. Our objective was to identify the association between prematurity and high blood pressure in children, using a systematic literature review. Original articles related to the theme and published in English, Portuguese, or Spanish from 1998 to 2009 were selected from the MEDLINE, LILACS, and SciELO databases. We excluded articles without abstracts, review articles, and articles not related to prematurity and hypertension in childhood. Nine articles were located and analyzed: 5 case-control studies, 2 cross-sectional studies, and 2 cohort studies. The majority of the studies failed to show an association between prematurity and arterial hypertension in childhood. However, the influence of prematurity should not be ruled out, given the small number of studies on this theme and the diversity of methodological approaches in the literature.

Hypertension; Premature Infant; Child

Introdução

Estudos epidemiológicos têm sugerido que a hipertensão arterial do adulto tem início na infância ^{1,2}. Porém, diferentemente do que ocorre em adultos, nos quais os fatores determinantes da hipertensão arterial são razoavelmente bem conhecidos, com parâmetros de normalidade estabelecidos internacionalmente, ainda há muitas controvérsias em relação à prevalência, à magnitude e aos fatores de riscos associados a este agravo em crianças ³.

Há poucos anos, a hipertensão arterial na infância era tratada como um evento raro e, na maioria das vezes, secundário a afecções renais, cardíacas ou endócrinas. Essa concepção tem sido questionada em diferentes estudos que têm evidenciado aumento na prevalência de hipertensão arterial essencial na faixa etária pediátrica ^{4,5,6}, ainda que utilizando diferentes parâmetros para o seu diagnóstico.

Nas últimas duas décadas, alguns estudos evidenciaram associação entre prematuridade, condição de crianças nascidas com idade gestacional inferior a 37 semanas ⁷, e o desenvolvimento de alguns agravos, incluindo hipertensão arterial, intolerância à glicose e dislipidemias, tanto em crianças ^{8,9,10} como em adultos ^{11,12,13}.

Tal questão merece destaque, tendo em vista que no mundo nascem diariamente aproximadamente 13 milhões de prematuros (10% dos nascimentos), de acordo com a revisão so-

¹ Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, Brasil.
² Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, Brasil.

Correspondência

M. C. B. Molina
 Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva,
 Universidade Federal do Espírito Santo,
 Av. Marechal Campos 1468,
 Vitória, ES 29040-090, Brasil.
 mdmolina@uol.com.br

bre o assunto publicada no *Bulletin of the World Health Organization* em 2010¹⁴. No sul da África essa taxa atinge 17,5%, nos Estados Unidos, 10,6% e na Europa, 6,2%¹⁴. A prematuridade contribui, ainda, com 28% da taxa de mortalidade em crianças menores de cinco anos, sendo a principal causa de morte nesta faixa etária⁷. De acordo com o Ministério da Saúde, a proporção de nascidos vivos prematuros permanece estável no Brasil desde 2000, apresentando uma taxa média de 6,6%¹⁵.

O desenvolvimento de terapias intensivas no cuidado neonatal nas últimas décadas elevou a taxa de sobrevivência de prematuros¹³. Apesar do avanço da tecnologia voltada para essa área da medicina, os efeitos da prematuridade ao longo da vida são ainda pouco conhecidos. Mais escasso ainda é o conhecimento dos efeitos da prematuridade sobre as doenças crônicas em fases posteriores da vida. Poucos estudos têm abordado a contribuição do tempo de gestação na determinação do risco à saúde na vida adulta¹⁶, principalmente pela necessidade de se acompanhar, por um longo período de tempo, o grupo de indivíduos.

Ainda que de difícil condução, alguns desses estudos têm evidenciado a associação entre a prematuridade e o aumento do risco para as doenças cardiovasculares e outros agravos crônicos. Johansson et al.¹², estudando uma grande amostra de homens na Suécia, identificaram que o nascimento prematuro constitui fator de risco para hipertensão arterial e este risco era particularmente elevado nos homens que nasceram com, pelo menos, oito semanas antes do tempo esperado. Homens nascidos antes de 29 semanas de gestação tiveram risco duas vezes maior de apresentar pressão arterial sistólica elevada (PAS \geq 140/90mmHg). Por sua vez, os nascidos entre 29 e 32 semanas e aqueles entre a 33ª e a 36ª semanas de gestação apresentaram, respectivamente, 48% e 24% mais chances de apresentarem PAS elevada. A associação entre idade gestacional e PAS prevaleceu mesmo depois de controlado o fator familiar como idade da mãe ao nascimento, níveis educacional e socioeconômico familiar¹².

Outro estudo que evidenciou essa associação foi o de Irving et al.¹¹. Foram observados maiores valores de PAS e de glicemia em jejum em crianças prematuras em relação àquelas que nasceram a termo. Delziel et al.¹³ também encontraram associação estatisticamente significativa entre prematuridade e PAS, mesmo após ajuste por sexo e peso ao nascer, em estudo de coorte com adultos aos 30 anos de idade. Em outro estudo¹⁷, essa associação manteve-se mesmo após ajuste para fatores genéticos (irmãos e não-irmãos), posição socioeconômica, fatores da vida materna e

relacionados à gestação (idade materna ao nascimento, número de gestações e complicações durante a gestação).

Um padrão de crescimento vascular anormal¹⁸, subdesenvolvimento de reflexos autonômicos¹⁹ e anormalidades renais²⁰ nos prematuros estão sendo estudados como possíveis causas da elevação dos níveis pressóricos em fases posteriores da vida. Além disso, a hiperatividade da função simpático-adrenal, devido ao estresse sofrido no período perinatal e nas Unidades de Terapias Intensivas, também pode ser considerada como fator predisponente ao surgimento da hipertensão arterial²¹.

Outros fatores na vida pré-natal, como o baixo peso ao nascer, também determinariam alterações metabólicas e/ou renais persistentes ao longo da vida^{22,23}. Nesse sentido, Barker et al.²⁴ sugerem que estímulos aplicados em períodos críticos do desenvolvimento humano, como a gestação, resultariam em efeitos duradouros sobre a estrutura e função de órgãos e sistemas. Como existe relação entre peso ao nascimento e idade gestacional, os efeitos e conseqüências destas variáveis na vida futura podem ser de difícil distinção^{12,18}.

A relação entre o baixo peso ao nascer e o desenvolvimento de hipertensão arterial essencial em fases posteriores da vida tem sido mais estudada do que a relação entre idade gestacional e hipertensão arterial¹⁶. Johansson et al.¹² argumentam, porém, que a elevada mortalidade em prematuros e deficiências metodológicas, como a falta de ajuste para o peso atual, podem ter levado à superestimação da associação entre peso ao nascer e alterações da pressão arterial ao longo da vida. O fato é que crianças prematuras estão mais sujeitas aos agravos futuros advindos da própria condição da prematuridade, como conseqüência da imaturidade de órgãos e danos advindos do baixo peso ao nascer associado.

Levando em consideração resultados de pesquisas realizadas com crianças e de evidências da elevação da pressão arterial nesse grupo, bem como da possível associação da hipertensão com prematuridade, o presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão sistemática sobre esta temática.

Metodologia

Seleção de artigos

Foram selecionados, por meio de busca eletrônica, artigos das bases de dados MEDLINE, LILACS e SciELO publicados de 1998 a 2009. Para o levantamento foram utilizados os seguintes descri-

tores: *premature birth and hypertension; premature birth and blood pressure; gestational age and blood pressure; preterm birth and blood pressure*. Os critérios de exclusão para a seleção dos artigos foram: (1) artigos que não apresentavam resumo, (2) artigos de revisão, e (3) artigos indisponíveis em português, inglês ou espanhol. Para serem incluídos na análise, os trabalhos deveriam ter sido planejados para avaliar a associação entre prematuridade e elevação da pressão arterial.

Os termos descritores foram utilizados separadamente no campo de busca de cada base de dados, sendo utilizadas as ferramentas de refinamento quando estas estavam disponíveis, como nas bases MEDLINE e LILACS. Foram selecionados apenas os estudos desenvolvidos com população infantil. Todavia, a amplitude das faixas etárias incluiu idades que variaram de 2 a 17 anos, ou seja, crianças e adolescentes²⁵. Na base de dados SciELO, como não há a opção de limitar a busca dos estudos para crianças, os artigos foram limitados somente pelo ano de publicação e selecionados posteriormente de acordo com os temas e população estudada. Dos 158 artigos encontrados na primeira fase de seleção, 107 foram identificados após aplicação dos critérios de exclusão.

Utilizando o descritor *premature birth and hypertension* foram encontrados 15 artigos no MEDLINE, tendo sido excluídos 5 por serem revisões e outro por não apresentar resumo, e 2 artigos na base de dados LILACS. Utilizando o mesmo termo descritor, foram encontrados 2 artigos nas bases do SciELO. Em busca posterior, usamos o termo *premature birth and blood pressure*, sendo encontrados 18 artigos no MEDLINE, dos quais, após utilização dos mesmos critérios de seleção, permaneceram 15 para consulta. Foram encontrados 8 artigos na SciELO, dos quais 2 eram repetidos, e nenhum artigo na LILACS.

Com o descritor *gestational age and blood pressure* foram encontrados 62 artigos na base de dados MEDLINE, sendo excluídos 3 por não apresentarem resumo, 8 por serem repetidos, 1 artigo por ser de revisão e 1 por estar escrito em húngaro. Foram encontrados 27 artigos na base de dados SciELO e 1 artigo na base de dados LILACS. Usando-se *preterm birth and blood pressure* como descritores, foram encontrados 16 artigos na MEDLINE, sendo 10 destes retirados da análise por serem repetidos; 7 na SciELO, dos quais 2 eram repetidos e nenhum na LILACS.

Após a leitura dos resumos dos 122 artigos selecionados, foram excluídos 108 por não se adequarem ao tema estudado. Assim, foram excluídos os artigos que não apresentassem em sua análise nenhuma proposta de associar prematuridade com elevação da pressão arterial em

crianças e/ou adolescentes. Ao final da busca foram selecionados para esta análise 14 estudos, sendo 9 de caso-controle, 2 estudos transversais e 3 estudos de coorte prospectiva. Após a leitura dos 14 artigos foram excluídos da análise 5. Os estudos de Rakow et al.¹⁰, Bonamy et al.²⁶, Fattal-Valesvki et al.²⁷, De Rogalski et al.²⁸ e Bergel et al.²⁹ foram retirados da análise por não possuírem como objetivo a associação da pressão arterial com a idade gestacional.

Resultados

A Tabela 1 mostra as características gerais dos 9 estudos utilizados na presente análise, incluindo tipo de estudo, ano de publicação, método de estimativa da idade gestacional, critério para a classificação de prematuridade e método de aferição da pressão arterial. Com exceção da pesquisa de Rondó et al.³⁰, todos os estudos foram realizados no exterior, sendo que 5 foram conduzidos apenas com crianças e 4 com crianças e adolescentes. A maneira como foram feitas as estimativas da idade gestacional variou entre os estudos, sendo identificados quatro métodos: ultrassonografia (2 estudos); ultrasonografia e data da última menstruação (2 estudos); somente pela data da última menstruação (1 estudo); por registros (2 estudos); e por dados coletados em entrevista (1 estudo). Um dos artigos não mencionou qual recurso foi utilizado para o cálculo da idade gestacional³¹.

Quanto à aferição da pressão arterial, em 8 dos 9 estudos foi utilizado dispositivo oscilométrico, sendo que 2 trabalhos^{9,16} utilizaram a Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA). Bracewell et al.³¹ usaram o método auscultatório. Quanto ao número de aferições da pressão arterial, foram encontrados os seguintes números de medidas: um realizou apenas uma medida da pressão arterial, dois utilizaram a média de duas aferições, um fez três aferições, um fez seis aferições e em um foram realizadas sete medidas. No estudo de Bracewell et al.³¹ não foi mencionado o número de medidas realizadas. Em relação à posição adotada durante as aferições, a maioria optou pela posição supina. Dentre os estudos que realizaram a medida clínica da pressão arterial, o tempo de repouso antes da realização da medida para pressão arterial, descrito na Tabela 1, foi mencionado por Cheung et al.⁸, Johansson et al.²¹ e Rondó et al.³⁰.

Pode-se observar na Tabela 2 que somente 2 estudos associaram estatisticamente prematuridade e pressão arterial. Relton et al.¹⁶ encontraram valores elevados de PAS em crianças prematuras após ajuste para peso ao nascer, com

Tabela 1

Características dos artigos selecionados para a revisão.

Estudos de caso-controle	Local (ano)	Amostra	Pareamento	Estimativa da idade gestacional	Prematuridade	Aferição da pressão arterial
Bayrakci et al. ⁹	Turquia (2007)	n = 41; 5-17 anos	Pareados por peso, altura e antecedentes socioeconômicos; Caso: crianças prematuras com ou sem RCIU; Controle: crianças a termo e com PAIG	Ultrassonografia	< 37 semanas	MAPA; HA > p95. As medições foram realizadas a cada 20 minutos durante o dia (08:00-20:00) e a cada 30 minutos durante a noite (24:00-06:00)
Cheung et al. ⁸	Hong Kong (2004)	n = 86; 5-12 anos (média = 8,2)	1) prematuros e PIG; 2) prematuros com PAIG; 3) a termo com PAIG	Data do último período menstrual	Grupo 1: 32 semanas; Grupo 2: 29,4 semanas	Dispositivo oscilométrico. Feitas 2 aferições com a criança deitada, na mesma ocasião. Média de 2 leituras. Repouso de 15 minutos para as medidas
Johansson et al. ²¹	Suécia (2007)	n = 105 crianças; 9-10 anos (média de idade = 9,6 anos)	Pareados por idade, nascimento e sexo. 1) a termo com PAIG (controle); 2) a termo e PIG 3) prematuros	Ultrassonografia	IG < 30 semanas	Dispositivo oscilométrico. Feitas 3 aferições com a criança em jejum e deitada, repouso de 15 minutos antes da aferição. Média das 3 leituras. Três aferições consecutivas com a criança em pé e uma aferição realizada após o teste de estresse mental
Bracewell et al. ³¹	Reino Unido e Irlanda (2007)	n = 241 casos e 160 controles; 6 anos	Pareados por idade e sexo. Caso = 241 prematuros com \leq 25 semanas de IG; Controle = 160 nascidos a termo		\leq 25 semanas	Aferida com as crianças sentadas com esfigmomanômetro de mercúrio

(continua)

Tabela 1 (continuação)

Estudos de caso-controle	Local (ano)	Amostra	Pareamento	Estimativa da idade gestacional	Prematuridade	Aferição da pressão arterial
Bonamy et al. ³⁴	Suécia (2007)	n = 60; 7- 12 anos	Pareados por ano de nascimento e sexo. Casos = 39 muito prematuros; Controles = 21 a termos	Registros	29 semanas (média)	Uma média de seis medidas consecutivas no braço esquerdo, tomadas a intervalos de 3 minutos, foi considerada como PA do sujeito. Utilizado o método oscilométrico automático. Posição semi-supina
Estudos seccionais	Local (ano)	Amostra	Forma de coleta de dados	Estimativa da idade gestacional	Prematuridade	Aferição da pressão arterial
Relton et al. ¹⁶	Reino Unido (2008)	n = 483; 6-16 anos (media = 11,2 anos)	Questionário aplicado aos pais	Estimado pela data da última menstruação e por ultrassonografia	< 37 semanas	MAPA. Medidas realizadas a cada 30 minutos durante o dia e 60 minutos durante a noite
Willemsen et al. ³²	Países Baixos (2008)	n = 479; 4-9 anos	Coleta de dados primários (antropometria e medições da pressão arterial, e dados bioquímicos)	Determinada por ultrassonografia no primeiro trimestre, se disponível, ou outro cálculo a partir da data da última menstruação	< 36 semanas	Dispositivo oscilométrico. As PA sistólica e diastólica foram medidas duas vezes no braço esquerdo. A média das duas medições foi utilizada para análise
Estudos de coorte	Local (ano)	Amostra	Tempo de acompanhamento	Forma de coleta de dados	Prematuridade	Aferição da pressão arterial
Woelk et al. ³³	Zimbábue (1998)	n = 756; crianças com média de 6,5 anos		Registros	< 37 semanas	Dispositivo oscilométrico. Três aferições com as crianças em posição supina, média das duas últimas medidas. Intervalo de 2 minutos entre as medidas

(continua)

Tabela 1 (continuação)

Estudos de coorte	Local (ano)	Amostra	Tempo de acompanhamento	Forma de coleta de dados	Prematuridade	Aferição da pressão arterial
Rondó et al. ³⁰	Brasil (2008)	n = 472; 5-8 anos	23 meses	Entrevistas	< 37 semanas	O exame foi realizado com a criança deitada após repouso de 10 minutos. Método oscilométrico (HDI/Pulse Wave CR-2000). Classificação da PA pelo NHBPEP

HA: hipertensão arterial; IG: idade gestacional; MAPA: Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial; NHBPEP: National High Blood Pressure Education Program; PA: pressão arterial; PAIG: peso adequado para a idade gestacional; PIG: pequeno para a idade gestacional; RCIU: restrição de crescimento intra-uterino.

um aumento de 6,2mmHg para cada semana de prematuridade na gestação. Essa associação permaneceu significativa após ajuste por idade e índice de massa corporal (IMC), ainda que a idade gestacional não tenha sido associada significativamente ao aumento da pressão arterial diastólica (PAD). Willemsen et al. ³² observaram que prematuros e pequenos para idade gestacional (PIG) apresentaram valores significativamente maiores de PAS e PAD do que crianças nascidas PIG, porém nascidas a termo. A significância permaneceu após ajuste para possíveis fatores de confusão (idade, sexo, etnia, peso ao nascer, comprimento ao nascer, IMC e estatura atuais). Além disso, o percentual das crianças com pressão arterial sistólica elevada foi maior nos pré-termos e nos PIG (26,3%) em comparação com as crianças a termo e PIG (16,8%). As análises de regressão múltipla indicaram que a idade gestacional contribuiu significativamente para a variação das PAS e PAD.

Bayrakci et al. ⁹, Johansson et al. ²¹ e Woelk et al. ³³ não encontraram associação estatisticamente significativa entre idade gestacional e pressão arterial. Cheung et al. ⁸, por sua vez, encontraram valores mais altos de pressão arterial somente no grupo de prematuros PIG; o grupo de prematuros com peso adequado ao nascimento não diferiu do grupo de crianças a termo (dados não apresentados), sugerindo que crianças, cujo peso ao nascimento é adequado para a gestação, não apresentaram maior chance para o desenvolvimento de hipertensão arterial. Bra-cewell et al. ³¹, apesar de terem encontrado uma maior variabilidade de PAS em crianças prematuras (dados não apresentados), não observaram diferenças significativas nos valores de PAS e PAD

aos seis anos de idade entre os nascidos prematuros e aqueles nascidos a termo.

Em análise de regressão múltipla, Bonamy et al. ³⁴ identificaram a existência de associação significativa somente entre PAS e prematuridade. Porém, ao ajustar o modelo pelo IMC, a associação não se manteve significante. Rondó et al. ³⁰ observaram correlação fraca entre PAS e PAD e idade gestacional.

Os artigos utilizados nessa análise estão listados na Tabela 3 de acordo com os fatores de confundimento utilizados nas análises estatísticas de regressão. Dois estudos, Bayrakci et al. ⁹ e Rondó et al. ³⁰, utilizaram somente análise univariada. Dentre os fatores de confundimento analisados, os mais citados foram altura atual (4 artigos), seguidos do IMC (3 artigos), e sexo e idade, ambos citados por 2 artigos.

Discussão

A busca por artigos para realizar esta revisão demonstrou a escassez de estudos que objetivaram analisar a relação entre prematuridade e elevação da pressão arterial em crianças. A maior parte dos artigos selecionados (7 dos 9) foi publicada em 2007 ou 2008, dado que demonstra ser esse um tema de interesse bastante recente. A escassez de trabalhos, bem como a atualidade do tema, podem estar relacionadas ao aumento da sobrevida de prematuros propiciado pelo avanço de tecnologias na área da saúde nas últimas décadas. Soma-se a essa questão, o fato de que a hipertensão arterial essencial na infância começou a receber a devida atenção da pediatria somente nos últimos 25 anos ^{4,5,6,13}.

Tabela 2

Associação entre prematuridade e elevação da pressão arterial nos artigos selecionados.

Artigo	Desfecho	Variáveis de interesse	Análise estatística	Valor de p
Bayrakci et al. ⁹	Pressão arterial	Prematuridade	PA 24h; teste t de Student; análise univariada	> 0,05
Cheung et al. ⁸	Pressão arterial	Prematuridade; prematuros e PIG	Análise de variância Ajuste por idade e VOP	< 0,001 0,029
Johansson et al. ¹²	Pressão arterial	Prematuridade	Análise de variância e teste t de Student Ajuste para altura atual e eclâmpsia	> 0,05
Relton et al. ¹⁶	Pressão arterial	Prematuridade	Regressão linear ajustada por semana de gestação PAS não ajustada Ajuste para peso ao nascer, idade atual e IMC PAD	0,063 0,036 < 0,05 0,356
Bracewell et al. ³¹	Pressão arterial	Prematuridade	Regressão residual PAS não ajustada Ajustada por altura e IMC PAD não ajustada Ajustada por altura e IMC	0,043 > 0,05 0,015 > 0,05
Woelk et al. ³³	Pressão arterial	Prematuridade	Variância (regressão linear múltipla; ajustada para peso atual) Idade gestacional dividida em tercis (< 38 semanas, ≥ 38 e ≥ 39 semanas, > 40 e ≤ 44 semanas, < 37 semanas)	> 0,05 > 0,05
Rondó et al. ³⁰	Pressão arterial	Prematuridade	Correlação (PAS, PAD)	> 0,05
Bonamy et al. ²⁶	Hipertensão arterial	Prematuridade	Qui-quadrado, t-Student, variância PAS PAD Regressão múltipla Ajustada para sexo, idade, altura, história familiar para as DCV PAS PAD Ajustada para sexo e IMC PAS PAD	0,33 0,6 0,010 > 0,05 0,38 > 0,05

(continua)

Tabela 2 (continuação)

Artigo	Desfecho	Variáveis de interesse	Análise estatística	Valor de p
Willemsen et al. ³²	Hipertensão arterial	Prematuridade	Regressão linear não ajustada	
			PAS	0,010
			PAD	< 0,0005
			Regressão logística, modelo 1 ajustado por idade, sexo, altura, etnia, peso ao nascer, comprimento ao nascer	
			PAS	0,003
			PAD	0,058
			Regressão logística, modelo 2 ajustado por idade, sexo, etnia, peso ao nascer, comprimento ao nascer, IMC e altura	
			PAS	0,003
			PAD	0,026
			Coefficiente de correlação de Spearman	
			R ²	
			PAS	0,08
			PAD	0,05
			R ² ajustado	
			PAS	0,07
			PAD	0,05
			PA elevada	
			Não ajustada	
			PAS > p95	0,016
			PAD > p95	0,066
Modelo 1				
PAS > p95	0,030			
PAD > p95	0,964			
Modelo 2				
PAS > p95	0,022			
PAD > p95	0,713			
Regressão linear múltipla				
PAS	0,001			
PAD	0,023			

DCV: doença cardiovascular; IMC: índice de massa corporal; PA: pressão arterial; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; PIG: pequeno para a idade gestacional; VOP: velocidade de onda de pulso.

Outro fato observado foram as diferenças metodológicas utilizadas entre os estudos, o que dificultou a comparação entre os mesmos, diferenças estas, referentes à população estudada, ao método de aferição da pressão arterial, ao parâmetro utilizado para determinar a prematuridade e às análises estatísticas realizadas.

Dos 9 artigos analisados, em apenas 2, ambos transversais, foi possível observar associa-

ção estatisticamente significativa entre prematuridade e aumento da pressão arterial. Um desses estudos foi realizado com crianças e adolescentes, tendo sido encontrada associação estatisticamente significativa somente entre aumento da PAS e prematuridade ¹⁶; no outro estudo, realizado somente com crianças, foi encontrada associação significativa entre aumento da pressão arterial e prematuridade apenas em crianças

Tabela 3

Fatores de confundimento estudados nos artigos selecionados.

Fatores de confundimento	Cheung et al. ⁸	Johansson et al. ¹²	Relton et al. ¹⁶	Bracewell et al. ³¹	Woelk et al. ³³	Willemsen et al. ³²	Bonamy et al. ²⁶	Bayrakci et al. ⁹	Rondó et al. ³⁰
Idade			X				X		
Altura atual		X		X		X	X		
Idade atual	X								
Peso ao nascer			X			X			
IMC			X	X		X			
VOP	X								
Eclâmpsia		X							
Peso atual					X				
Sexo						X	X		
Etnia						X			
Comprimento ao nascer						X			
História familiar para DCV							X		

DCV: doença cardiovascular; IMC: índice de massa corporal; VOP: velocidade de onda de pulso.

prematuros FIG, mesmo após o ajuste pelo peso e comprimento ao nascer, IMC e estatura ²⁸. Apesar do estudo de Relton et al. ¹⁶ ter sido feito com desenho transversal, no qual a exposição e desfecho são avaliados simultaneamente, não havendo portanto o acompanhamento dos indivíduos ao longo do tempo, foi utilizado um método mais fidedigno de mensuração dos níveis pressóricos – a MAPA –, o que propicia uma visão dinâmica do comportamento tensional. Outro fator relevante foi a utilização, em ambos os estudos, da ultrassonografia e do cálculo da data da última menstruação, fornecidos pelos pais das crianças, para a avaliação da idade gestacional, o que proporciona uma melhor estimativa desse parâmetro. Além desse fato, esses estudos foram os que melhor analisaram as interferências de importantes fatores de confundimento na associação entre pressão arterial e prematuridade, como a idade atual, o peso ao nascer, o IMC, o comprimento ao nascer e o sexo.

Os estudos de coorte e caso-controle não detectaram associação significativa entre pressão arterial e prematuridade. É necessário, porém, mencionar que as amostras utilizadas nos estudos de caso-controle foram pequenas ^{8,9,34} e no estudo de coorte prospectiva o número de prematuros encontrados foi ainda menor, apenas 27 crianças ³³, fato este que pode interferir no julgamento dos resultados obtidos.

O fato de estudos realizados com adultos demonstrarem maior relação entre hipertensão

arterial e prematuridade do que em estudos com crianças sugere que os efeitos da prematuridade poderiam incidir em fatores indiretos, os quais irão contribuir para a elevação da pressão arterial somente na fase adulta, tais como a disfunção arterial e a hiperatividade do sistema simpático-adrenal. Relton et al. ¹⁶ reforçam essa idéia ao observar a relação entre redução da idade gestacional com elevada pressão de pulso (estimada pela diferença entre as médias das mensurações das PAS e PAD de 24 horas) em crianças do sexo feminino, sugerindo que o aumento da rigidez arterial pode estar relacionado ao aparecimento da hipertensão arterial no adulto. É necessário, porém, avaliar os achados com cautela devido à escassez de estudos que testaram essa hipótese.

O peso ao nascer foi analisado em associação com a prematuridade na elevação da pressão arterial em 3 dos 9 estudos, dos quais 2 estudos encontraram associação estatisticamente significativa entre peso ao nascer e pressão arterial, independentemente da idade gestacional. Cheung et al. ⁸ encontraram valores mais altos de pressão arterial somente no grupo de prematuros FIG. Além disso, mostrou que rigidez arterial periférica está aumentada em crianças prematuras e FIG. Em concordância com o estudo anterior, Willemsen et al. ³² observaram que prematuros e FIG apresentaram valores significativamente maiores de PAS e PAD do que crianças nascidas a termo e FIG. Elevação na frequência cardíaca em crianças prematuras e FIG quando

comparadas com os controles foi observada por Johansson et al.²¹. Outros estudos com crianças também demonstram essa associação, como os de Fattal-Valesvski et al.²⁷, Pereira et al.³⁵ e Salgado et al.³⁶.

O fato de não ter sido observado que a prematuridade seja um fator preditor para elevação da pressão arterial na infância na maioria dos estudos desta revisão, não descarta a hipótese de que haja alguma interferência deste fator nos níveis pressóricos na infância, visto que os estudos que encontraram associação foram os que utilizaram métodos mais fidedignos de mensuração da idade gestacional (ultrassonografia) e de medida da pressão arterial (um deles utilizou a MAPA) e controlaram suas análises por fatores importantes de confundimento. Nos estudos que não encontram associação, apesar de serem do tipo coorte ou caso-controle, a maioria deles utilizou amostras muito pequenas, o que poderia ter diminuído o poder do estudo, além disto, ajustaram seus re-

sultados por poucos ou nenhum fator relevante de confundimento, como peso ao nascer, comprimento ao nascer, peso e altura atuais.

É necessário, contudo, a realização de mais pesquisas sobre o tema, principalmente com amostras maiores, tendo em vista que em adultos essa associação já está bem estabelecida. Portanto, o resultado esperado de encontrar associação entre o aumento da pressão arterial em crianças prematuras acaba sendo questão de tempo ou de poder de estudo. Na infância, a diferença na pressão arterial entre crianças prematuras e aquelas nascidas a termo seria pequena e esta tenderia a se ampliar na medida em que a vida adulta fosse chegando. Logo, para se detectar pequena diferença na pressão arterial na infância, há necessidade de estudos com grandes amostras e métodos mais precisos de medida, o que torna mais complexo o estudo da associação entre prematuridade e hipertensão arterial em crianças.

Resumo

Estudos epidemiológicos têm sugerido que a hipertensão arterial é uma doença que tem início na infância e a prematuridade, crianças nascidas com menos de 37 semanas, um possível fator associado ao desenvolvimento deste agravo. Este estudo tem por objetivo identificar a associação entre prematuridade e elevação da pressão arterial em crianças por meio de revisão sistemática da literatura. Foram selecionados artigos das bases de dados MEDLINE, LILACS e SciELO publicados no período de 1998 a 2009. Excluiu-se os que não apresentavam resumo, redigidos em idioma diferente do inglês, português e espanhol e os que não objetivavam analisar a relação entre prematuridade e hipertensão. Foram analisados 9 artigos: 5 estudos de caso-controle, 2 transversais e 2 de coorte. Prematuridade não esteve associada à elevação da pressão arterial na infância na maioria dos artigos analisados, porém, sua influência não deve ser descartada, tendo em vista a pequena produção sobre o assunto, bem como as grandes diferenças metodológicas observadas nos estudos publicados no período analisado.

Hipertensão; Prematuro; Criança

Colaboradores

A. P. Coelli e L. R. Nascimento contribuíram na concepção, análise dos dados e redação do manuscrito. J. G. Mill contribuiu na revisão crítica do manuscrito. M. C. B. Molina contribuiu na concepção e na revisão crítica do manuscrito.

Referências

- Bao W, Srinivisan SR, Wattigney WA, Berenson GS. The relation of parental cardiovascular disease to risk factors in children and young adults: The Bogalusa Heart Study. *Circulation* 1995; 91:365-71.
- Sorof JM, Lai D, Turner J, Poffenvarger T, Portman RJ. Overweight, ethnicity, and the prevalence of in school aged children. *Pediatrics* 2004; 113:475-82.
- Rezende DF, Scarpelli RAB, Souza GF, Costa JO, Scarpelli MB, Scarpelli PA, et al. Prevalência da hipertensão arterial sistêmica em escolares de 7 a 14 anos do Município de Barbacena, Minas Gerais, em 1999. *Arq Bras Cardiol* 2003; 81:375-80.
- Sorof JM, Daniels S. Obesity hypertension in children: a problem of epidemic proportions. *Hypertension* 2002; 40:441-7.
- Salgado CM, Carvalhães JTA. Hipertensão arterial na infância. *J Pediatr (Rio J)* 2003; 79 Suppl 1: S115-23.
- Dim-Dzietham R, Liu Y, Bielo MV, Samsa F. High blood pressure trends in children and adolescents in national surveys, 1963 to 2002. *Circulation* 2007; 116:1488-96.
- Global Alliance to Prevent Prematurity and Stillbirth Resources. Facts & figures. <http://www.gapps.org/resources/#prematurity> (acessado em 18/Jun/2009).
- Cheung YF, Wong KY, Lam BC, Tsoi NS. Relation of arterial stiffness with gestational age and birth weight. *Arch Dis Child* 2004; 89:217-21.
- Bayrakci US, Schaefer F, Duzova A, Yigit S, Bakaloglu A. Abnormal circadian blood pressure regulation in children born preterm. *J Pediatr* 2007; 151:399-403.
- Rakow A, Johansson S, Legnevall L, Sevastik R, Celsi G, Norman M, Vanpee M. Renal volume and function in school-age children born preterm or small for gestational age. *Pediatr Nephrol* 2008; 23:1309-15.
- Irving RJ, Belton NR, Elton RA, Walker BR. Adult cardiovascular risk factors premature babies. *Lancet* 2000; 355:2135-6.
- Johansson S, Iliadou A, Bergvall N, Tuvemo T, Norman M, Cnattingius S. Risk of high blood pressure among young men increases with the degree of immaturity at birth. *Circulation* 2005; 112:3430-6.
- Dalziel SR, Parag V, Rodgers A, Harding JE. Cardiovascular risk factors at age 30 following pre-term birth. *Int J Epidemiol* 2007; 36:907-15.
- Beck S, Wojdyla LS, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, Rubens C, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ* 2010; 88:31-8.
- Ministério da Saúde. Informações e análises. Uma análise dos nascimentos no Brasil e regiões. http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/visualizar_texto.cfm?idtxt=24455 (acessado em 16/Jun/09).
- Relton CL, Pearce MS, O'Sullivan JJ. The relationship between gestational age, systolic blood pressure and pulse pressure in children. *J Hum Hypertens* 2008; 22:352-7.
- Lawor DA, Hubinette A, Tynelius O, Leon DA, Smith GD, Rasmussen F. Associations of gestational age and intrauterine growth with systolic blood pressure in a family-based study of 386485 men in 331089 families. *Circulation* 2007; 115:562-8.
- Kistner A, Jacobson L, Jacobson SH, Svensson E, Hellström A. Low gestational age associated with abnormal retinal vascularization and increased blood pressure in adult women. *Pediatr Res* 2002; 51:675-80.
- Gournay V, Droin E, Rozé JC. Development of baroreflex control of heart rate in preterm and full term infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 86:F151-4.
- Kistner A, Celsi G, Vanpee M, Jacobson SH. Increased blood pressure but normal renal function in adult women born preterm. *Pediatr Nephrol* 2000; 15:215-20.
- Johansson S, Norman M, Legnevall L, Dalmaz H, Lagercrantz H, Vampe M. Increased catecholamines and heart rate in children with low birth weight: perinatal contributions to sympathoadrenal overactivity. *J Intern Med* 2007; 261:480-7.
- Lurbe E, Redón I, Tacons J, Torro I, Alvarez V. Current and birth weights exert independent influences on nocturnal pressure-natriuresis relationships in normotensive children. *Hypertension* 1998; 31:546-51.
- Veening MA, Weissenbruch MMV, Waal HAD. Sequelae of syndrome X in children born small for gestational age. *Horm Res* 2004; 61:103-7.
- Barker DJP, Bull AR, Osmond C, Simmond SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ* 1990; 301:259-62.
- Lei nº. 8.069, de 13 de julho de 1990. Estatuto da Criança e do Adolescente. <http://www.planalto.gov.br/ccivil/LEIS/L8069.htm> (acessado em 16/Set/2009).
- Bonamy AK, Andolf E, Martin H, Norman M. Preterm birth and carotid diameter and stiffness in childhood. *Acta Paediatr* 2008; 97:434-7.
- Fattal-Valevski A, Bernheim J, Leitner Y, Redianu B, Bassan H, Harel S. Blood pressure values in children with intrauterine growth retardation. *Isr Med Assoc J* 2001; 3:805-8.
- De Rogalski LI, Roche F, Pichot V, Teyssier G, Gaspoz JM, Barthelemy JC. Autonomic nervous system activity in premature and full-term infants from theoretical term to 7 years. *Auton Neurosci* 2007; 136:105-9.
- Bergel E, Haelterman E, Belizán J, Villar J, Carroli G. Perinatal factors associated with blood pressure during childhood. *Am J Epidemiol* 2000; 151:594-601.
- Rondó PH, Lemos JO, Pereira JA, Oliveira JM, Innocente LR. Relationship between birthweight and arterial elasticity in childhood. *Clin Sci (Lond)* 2008; 115:317-26.
- Bracewell MA, Hennessy EM, Wolke D, Marlow N. The EPICure study: growth and blood pressure at 6 years of age following extremely preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 96:108-14.

32. Willemsen RH, de Kort SW, van der Kaay DC, Hokken-Koelega AC. Independent effects of prematurity on metabolic and cardiovascular risk factors in short small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:452-8.
33. Woelk G, Emanuel I, Weiss NS, Psaty BM. Birth-weight and blood pressure among children in Harare, Zimbabwe. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998; 79:119-22.
34. Bonamy AK, Martin H, Jorreskog G, Norman M. Lower skin capillary density, normal endothelial function and higher blood pressure in children born preterm. *J Intern Med* 2007; 262:635-42.
35. Pereira C. Baixo peso ao nascimento e hipertensão arterial na infância: estudo epidemiológico de base comunitária. *Millenium* 2004; 30:59-73.
36. Salgado MC, Jardim PCBV, Teles FBG, Nunes MC. Baixo peso ao nascer como marcador de alterações na Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2009; 92:113-21.

Recebido em 17/Mar/2010

Versão final reapresentada em 14/Out/2010

Aprovado em 14/Jan/2011