

GIOVANNA RANDO BARION

**SUPLEMENTAÇÃO COM ÁCIDO DOCOSAHEXAENÓICO E PADRÃO  
DE SONO EM CRIANÇAS NASCIDAS MUITO PREMATURAS E  
PREMATURAS EXTREMAS**

Docosahexaenoic acid and sleep quality in low and very low birth weight infants

Ácido docosahexaenoico y calidad del sueño en recién nacidos de bajo y muy  
bajo peso

JOINVILLE

2024

UNIVERSIDADE DA REGIÃO DE JOINVILLE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E MEIO AMBIENTE

**SUPLEMENTAÇÃO COM ÁCIDO DOCOSAHEXAENÓICO E PADRÃO  
DE SONO EM CRIANÇAS NASCIDAS MUITO PREMATURAS E  
PREMATURAS EXTREMAS**

Dissertação de mestrado apresentado como requisito final para obtenção do título de Mestre em Saúde e Meio Ambiente, na Universidade da Região de Joinville.  
Orientador: Prof. Dr. Marco Fabio Mastroeni.

JOINVILLE  
2024

Catálogo na publicação pela Biblioteca Universitária da Univille

B253s Barion, Giovanna Rando  
Suplementação com ácido docosahexaenóico e padrão de sono em crianças nascidas muito prematuras e prematuras extremas / Giovanna Rando Barion; orientador Dr. Marco Fabio Mastroeni. – Joinville: UNIVILLE, 2024.

54 f.

Dissertação (Mestrado em Saúde e Meio Ambiente – Universidade da Região de Joinville)

1. Prematuros. 2. Lactentes - Sono. 3. Lactentes – Cuidado e tratamento. 4. Crianças - Sono. I. Mastroeni, Marco Fabio (orient.). II. Título.

CDD 618.92011

## Termo de Aprovação

### “Suplementação do Ácido Docosahexaenóico e Padrão de Sono em Crianças Nascidas Muito Prematuras e Prematuras Extremas”

por

Giovanna Rando Barion

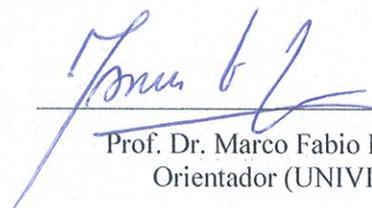
#### Banca Examinadora:

Prof. Dr. Marco Fabio Mastroeni  
Orientador (UNIVILLE)

Profa. Dra. Renatha El Rafihi Ferreira  
(USP)

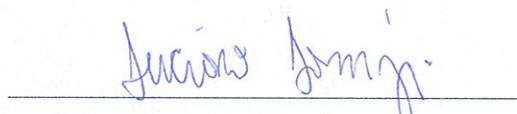
Profa. Dra. Daniela Delwing de Lima  
(UNIVILLE)

Dissertação julgada para a obtenção do título de Mestra em Saúde e Meio Ambiente, área de concentração Saúde e Meio Ambiente e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente.



---

Prof. Dr. Marco Fabio Mastroeni  
Orientador (UNIVILLE)



---

Prof. Dr. Luciano Lorenzi  
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente

Joinville, 17 de maio de 2024

## RESUMO

**Objetivo:** Este estudo teve como objetivo investigar o efeito da administração oral de DHA na qualidade do sono de lactentes brasileiros. **Material e métodos:** Este estudo transversal faz parte do Joinville Docosahexaenoic Acid Study (JoiDHA) realizado com 59 lactentes em Joinville, Brasil. A qualidade do sono foi avaliada por meio do Brief Infant Sleep Questionnaire. **Resultados:** Das 59 crianças que participaram do estudo, 37 (45,7%) foram suplementadas com DHA e 22 (29,7%) não receberam DHA. A prevalência de má qualidade do sono foi maior entre crianças com peso ao nascer < percentil 50 (68,2%;  $p = 0,045$ ) quando comparadas às crianças  $\geq$  percentil 50. No entanto, a análise de regressão logística mostrou que nem o peso ao nascer nem o uso de DHA foram associados ( $P > 0,05$ ) com a qualidade do sono, mesmo após o ajuste para as mesmas variáveis. **Conclusão:** A qualidade do sono 12-24 meses após o nascimento não está associada à suplementação de DHA em bebês prematuros e muito prematuros. Estudos adicionais que abordem o aumento dos níveis de DHA seriam importantes para a compreensão do efeito do DHA na qualidade do sono.

**Palavras-chave:** Crianças; Hábitos de sono; Bebê prematuro, Ácido docosahexaenoico

## ABSTRACT

**Objective:** This study aimed to investigate the effect of oral administration of DHA on the sleep quality of Brazilian infants. **Material and Methods:** This cross-sectional study is part of the Joinville Docosahexaenoic Acid Study (JoiDHA) conducted with 59 infants in Joinville, Brazil. Sleep quality was assessed using the Brief Infant Sleep Questionnaire. **Results:** Of the 59 children who participated in the study, 37 (45.7%) were supplemented with DHA and 22 (29.7%) did not receive DHA. The prevalence of poor sleep quality was higher among children with weight status at birth < 50<sup>th</sup> percentile (68.2%;  $p = 0.045$ ) when compared to children  $\geq 50^{\text{th}}$  percentile. However, logistic regression analysis showed that neither weight status at birth nor DHA use was associated ( $P > 0.05$ ) with sleep quality, even after adjusting for the same variables. **Conclusion:** Sleep quality 12-24 months after birth is not associated with DHA supplementation in preterm and very preterm infants. Additional studies that address the increase in DHA levels would be important for the understanding of the effect of DHA on sleep quality.

**Keywords:** Children; Sleep habits; Preterm infant, Docosahexaenoic acid

## RESUMEN

**Objetivo:** Este estudio tuvo como objetivo investigar el efecto de la administración oral de DHA en la calidad del sueño de los lactantes brasileños.

**Material y métodos:** Este estudio transversal es parte del Joinville Docosahexaenoic Acid Study (JoiDHA) realizado con 59 lactantes en Joinville, Brasil. La calidad del sueño se evaluó utilizando el Brief Infant Sleep Questionnaire. **Resultados:** De los 59 niños que participaron en el estudio, 37 (45,7%) fueron suplementados con DHA y 22 (29,7%) no recibieron DHA. La prevalencia de mala calidad del sueño fue mayor entre los niños con estado de peso al nacer < percentil 50 (68,2%;  $p = 0,045$ ) en comparación con los niños  $\geq$  percentil 50. Sin embargo, el análisis de regresión logística mostró que ni el estado de peso al nacer ni el uso de DHA se asociaron ( $P > 0,05$ ) con la calidad del sueño, incluso después de ajustar por las mismas variables. **Conclusión:** La calidad del sueño entre los 12 y 24 meses posteriores al nacimiento no está asociada con la suplementación con DHA en los bebés prematuros y muy prematuros. Serían importantes estudios adicionales que abordaran el aumento de los niveles de DHA para comprender el efecto del DHA en la calidad del sueño.

**Palabras clave:** Niños; Hábitos de sueño; Bebé prematuro, Ácido docosahexaenoico

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**DHA** - Ácido Docosahexaenóico

**ARA** – Ácido Araquidônico

**ROP** – Retinopatia da Prematuridade

**TDAH** – Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade

**QI** – Quociente de Inteligência

**REM** – *Rapid Eye Movement*

**BISQ** – *Brief Infant Sleep Questionnaire*

**LC – PUFAS** – Ácidos Graxos Poli-insaturados de Cadeia Longa

**BDP** – Broncodisplasia

**ECN** – Enterocolite Necrosante

**MDV** – Maternidade Darcy Vargas

**SUS** – Sistema Único de Saúde

## LISTA DE FIGURAS

<b>FIGURA 1:</b> Tempo total de sono com relação a idade em meses e anos.....	<b>19</b>
<b>FIGURA 2:</b> Via metabólica da síntese do DHA.....	<b>24</b>
<b>FIGURA 3:</b> Fluxograma da interdisciplinaridade .....	<b>27</b>
<b>FIGURA 4:</b> Fluxograma dos participantes do estudo sobre sono. Estudo JoiDHA-SONO, Joinville; 2022-2023 .....	<b>34</b>

## LISTA DE QUADROS

<b>QUADRO 1:</b> Tempo total de sono recomendado.....	<b>21</b>
<b>QUADRO 2:</b> Questionários validados para o português para avaliação do sono .....	<b>22</b>

## SUMÁRIO

	<b>Páginas</b>
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>13</b>
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	<b>15</b>
<b>2.1 Objetivo geral</b> .....	<b>15</b>
<b>2.2 Objetivos específicos</b> .....	<b>15</b>
<b>3. REVISÃO LITERATURA</b> .....	<b>16</b>
<b>3.1 Prematuridade</b> .....	<b>16</b>
3.1.1 Comprometimento neurológico .....	16
<b>3.2 Sono</b> .....	<b>17</b>
3.2.1 Ontogenia do sono .....	18
3.2.2 Avaliação de sono na primeira infância .....	21
3.2.3 Prática alimentar e sono .....	22
<b>3.3 Ácido docosahexaenóico (DHA)</b> .....	<b>23</b>
3.3.1 Função no organismo .....	25
3.3.2 DHA e sono .....	25
<b>4. INTERDISCIPLINARIDADE</b> .....	<b>27</b>
<b>5. METODOLOGIA</b> .....	<b>29</b>
<b>5.1. Delineamento da pesquisa</b> .....	<b>29</b>
<b>5.2. Cálculo amostral estudo JoiDHA</b> .....	<b>29</b>
<b>5.3. Critérios de inclusão e exclusão estudo JoiDHA</b> .....	<b>29</b>
<b>5.4. Coleta de dados estudo JoiDHA</b> .....	<b>30</b>
<b>5.5. Coleta de dados sobre sono</b> .....	<b>33</b>
5.5.1 Participantes do estudo .....	33
5.5.2 Coleta dos dados .....	33
5.5.3. Avaliação do sono .....	35
<b>5.6. Variáveis do estudo</b> .....	<b>35</b>
<b>5.7. Processamento dos dados e análise estatística</b> .....	<b>36</b>
<b>5.8. Aspectos éticos</b> .....	<b>37</b>
<b>5.9. Riscos e benefícios</b> .....	<b>38</b>
<b>6. RESULTADOS</b> .....	<b>38</b>
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>39</b>
<b>8. APÊNDICES</b> .....	

**9. ANEXOS** .....

## 1.INTRODUÇÃO

A prematuridade é a principal causa de óbito no período neonatal e a segunda causa de óbito pediátrico antes dos cinco anos de idade (WALANI, 2020). No Brasil a prevalência de prematuros é de aproximadamente 10% (MARTINELLI et al., 2021) e ocupa a nona posição entre os países com maiores taxas de prematuros (CHAWANPAIBOON et al., 2019).

A prematuridade gera uma série de desfechos neonatais negativos importantes a curto e longo prazos (BARFIELD, 2018), entre os quais destacam-se displasia broncopulmonar (HWANG; REHAN, 2018), doença metabólica óssea (CHINOY; MUGHAL; PADIDELA, 2019; RAYANNAVAR; CALABRIA, 2020), retinopatia da prematuridade (DOGRA; KATOCH; DOGRA, 2017; FREITAS et al., 2018), dificuldades auditivas (NASCIMENTO et al., 2020), alterações cognitivas e comportamentais (LUU; REHMAN MIAN; NUYT, 2017; DEAN et al., 2021; OLIVEIRA et al., 2023), distúrbios psiquiátricos (BRÖRING et al., 2018), prejuízo no desenvolvimento neurológico (BARFIELD, 2018) e distúrbios de sono (DEREYMAEKER et al., 2017; GEORGOULAS et al., 2021).

O desenvolvimento neurológico adequado está diretamente associado ao processo fisiológico do ciclo sono-vigília, especialmente para o prematuro (CALCIOLARI; MONTIROSSO, 2011). Os padrões do sono modificam ao longo do crescimento e da maturação cerebral (BATHORY; TOMOPOULOS, 2017a). Distúrbios de sono podem trazer complicações à criança, comprometendo a saúde física, e os desenvolvimentos cognitivo, motor e psicológico (CARAVALE et al., 2017; SCHLIEBER; HAN, 2021a).

Adicionalmente à prematuridade, alguns nutrientes disponíveis no leite materno podem interferir positivamente ou negativamente no sono, modificando o ciclo circadiano de forma complexa (ZHAO et al., 2020). Entre os diferentes componentes do leite materno, destacam-se os ácidos graxos linolênico n-3 e linoléico n-6, precursores dos ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa, em especial o ácido docosahexaenoico (DHA) e o ácido araquidônico (ARA) (LECHNER; VOHR, 2017).

Tanto o ARA quanto o DHA atuam de forma importante no sistema nervoso central (LECHNER; VOHR, 2017). O DHA, particularmente, possui ação sobre o padrão de sono, sendo responsável pela potencialização na síntese da melatonina, hormônio encontrado na glândula pineal que regula o ciclo do sono (CARAVALE et al. 2017). De acordo com a literatura, a quantidade de DHA plasmática está relacionada à qualidade de sono (JANSEN et al., 2020).

Durante a gestação, no terceiro trimestre, o DHA é transferido via placenta para o feto (JUDGE et al., 2012). No entanto, crianças nascidas muito prematuras e prematuras extremas nascem com deficiência de DHA, característica que prejudica a qualidade do sono (BOONE et al., 2019).

Já existem estudos que investigaram os padrões e qualidade de sono em prematuros (GOGOU; HAIDOPOULOU; PAVLOU, 2019; MÖHRING et al., [s.d.]; PUGLIESI et al., 2018; STANGENES et al., 2018). No entanto, poucos estudos investigaram se a suplementação com DHA está associada à qualidade do sono na primeira infância (BOONE et al., 2019; KEIM et al., 2018). Neste sentido, este estudo tem como objetivo avaliar se a suplementação com DHA está associada ao padrão de sono em crianças nascidas muito prematuras e prematuras extremas.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo geral**

Avaliar se a suplementação com DHA nos primeiros meses de vida está associada à melhora da qualidade do sono em crianças nascidas muito prematuras e prematuras extremas.

### **2.2. Objetivos específicos**

- Determinar o estado nutricional das crianças dois anos após o nascimento.
- Classificar a qualidade do sono segundo o sexo.
- Investigar se existe associação entre suplementação com DHA e padrão do sono, controlando-se para importantes variáveis sociodemográficas e biológicas da mãe e da criança.

### **3. REVISÃO DA LITERATURA**

#### **3.1. Prematuridade**

A prematuridade é um importante problema de saúde pública que afeta aproximadamente 15 milhões de crianças no mundo (WALANI, 2020) e gera diversos desfechos negativos a longo prazo (WHO, 2018), sendo considerada um importante marcador de saúde pública de um país (BARFIELD, 2018).

Nos últimos anos houve uma redução na prevalência de prematuros de 10,87% em 2012 para 9,95% em 2019 (MARTINELLI et al., 2021). Mesmo assim, o Brasil ainda ocupa a nona posição no que tange a nascimentos prematuros, considerada elevada para países com maiores taxas de prematuros (CHAWANPAIBOON et al., 2019).

Prematuridade é definida como qualquer nascimento antes de 37 semanas ou com menos de 259 dias, desde a primeira menstruação da mulher, podendo ser classificado em prematuro extremo quando abaixo de 28 semanas, muito prematuro entre 28 e 32 semanas, e prematuro moderado ou pré-termo tardio, entre 32 e 37 semanas (WHO, 2018).

Entre os diversos desfechos negativos associados à prematuridade, podemos descartar pneumopatias, como displasia broncopulmonar (HWANG et al, 2018), doença metabólicas óssea (CHINOY et al, 2019; RAYANNAVAR; CALABRIA, 2020), retinopatia da prematuridade (DOGRA, et al 2017; FREITAS et al., 2018) e comprometimento no desenvolvimento neurológico global (BARFIELD, 2018; REAM; LEHWALD, 2017).

##### **3.1.1. Comprometimento neurológico**

Desfechos negativos neurológicos possuem destaque em função de seu efeito a longo prazo, como dificuldades auditivas (NASCIMENTO et al., 2020), dificuldades no aprendizado (LUU; REHMAN MIAN; NUYT, 2017), alterações cognitivas e comportamentais (LUU; REHMAN MIAN; NUYT, 2017), distúrbios psiquiátricos como transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH) e espectro autista (BRÖRING et al., 2018), distúrbios de sono (DEREYMAEKER et al., 2017; GEORGOULAS et al., 2021) e prejuízo no desenvolvimento neurológico (BARFIELD, 2018; REAM; LEHWALD, 2017).

O comprometimento neurológico é uma causa multifatorial e pode ser influenciado por fatores pré-natais e pós-natais (TORCHIN; MORGAN; ANCEL, 2020). Dentro dos eventos

pré-natais, as comorbidades maternas durante a gestação são as principais causas, como diabetes gestacional e corioamnionite (OPHELDERS et al., 2020; ROGERS; HINTZ, 2016). Após o nascimento, os principais fatores de risco para comprometimento neurológico são: menor idade gestacional, instabilidade clínica, hemorragias intraventriculares ou de substância branca, lesões hipóxico-isquêmica, sepse neonatal, uso de ventilação mecânica e/ou oxigênio suplementar prolongado e alimentação via sonda (OPHELDERS et al., 2020; ROGERS; HINTZ, 2016).

As sequelas neurológicas do prematuro são diversas, entre elas estão o comprometimento do desenvolvimento motor, como distúrbios de marcha (MÖHRING et al., 2019), comprometimentos do desenvolvimento psicológico e das funções cognitivas e intelectuais (LUU; REHMAN MIAN; NUYT, 2017).

Crianças nascidas prematuras demonstram um quociente de inteligência menor, maior dificuldade de aprendizado e têm maior chance de desenvolver Transtorno do Déficit de Atenção (AYLWARD, 2014; ROGERS; HINTZ, 2016). Adicionalmente, são crianças mais comprometidas psicologicamente, com diagnósticos de transtorno ansioso e depressão maior, apresentam maiores dificuldades de relacionamentos sociais (LUU; REHMAN MIAN; NUYT, 2017; ROGERS; HINTZ, 2016) e, sobretudo, alteração do padrão do sono (CARAVALE et al., 2017).

O comprometimento neurológico gera grande desafio ao prematuro e a sua família, e é fundamental o diagnóstico precoce e acompanhamento multidisciplinar durante internação e após alta hospitalar (MCGOWAN; VOHR, 2019).

### **3.2 Sono**

O sono é um processo fisiológico complexo e fundamental para o neurodesenvolvimento das crianças, especialmente para o prematuro que pode passar mais de 90% do seu tempo dormindo (BRAND et al., 2019). Um sono desfavorável e de baixa qualidade pode trazer complicações, visto que afeta os desenvolvimentos cognitivos, motores e psicológico (BRAND et al., 2019).

Crianças prematuras apresentam maior risco de comprometimento neurológico (REAM; LEHWALD, 2017), alterando a maturação do funcionamento do sono, e gerando mais problemas do sono na infância (CARAVALE et al., 2017; GOGOU; HAIDOPOULOU; PAVLOU, 2019). Essas crianças podem manifestar maior frequência de eventos de insônia

(BULUT; CAM; OVALI, 2020), redução na qualidade e quantidade de sono nos primeiros anos de vida (YIALLOUROU et al., 2018) e distúrbios respiratórios relacionados ao sono (CHAN et al., 2020).

Por serem prematuras e permanecerem maior tempo na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) neonatal, essas crianças podem modificar intrinsecamente a maturação do cérebro e do sono, aumentando o tempo total de vigília em função do excesso de procedimentos invasivos e desconfortáveis. A UTI é um ambiente estressante (GEORGOULAS et al., 2021), gerado principalmente pela poluição sonora das conversas entre os profissionais de saúde e os sons dos monitores (GOGOU; HAIDOPOULOU; PAVLOU, 2019; PUGLIESI et al., 2018).

Algumas UTI neonatais estimulam a “hora do silêncio”, caracterizados por períodos do dia em que se diminui a intensidade da luz e do som, de forma a promover aumento no tempo total de sono em até 26%, além da melhora na qualidade do sono (PUGLIESI et al., 2018). Alguns autores também apontaram relação com excesso de peso corporal (SCHLIEBER; HAN, 2021b), hiperatividade, impulsividade, depressão e problemas sociais, todos decorrentes de alterações no padrão de sono na infância (CARAVALE et al., 2017).

### **3.2.1 Ontogenia do sono**

O sono, interligado à vigília, é uma atividade neurofisiológica e uma condição vital do ser humano (BATHORY; TOMOPOULOS, 2017a). É um processo dinâmico e complexo regulado por uma cadeia de ativação e supressão neurológica do tronco ao córtex cerebral (ALMEIDA, 2017). O sono é regulado por dois sistemas interpostos e distintos: o sistema circadiano e o sistema homeostático (BATHORY; TOMOPOULOS, 2017a).

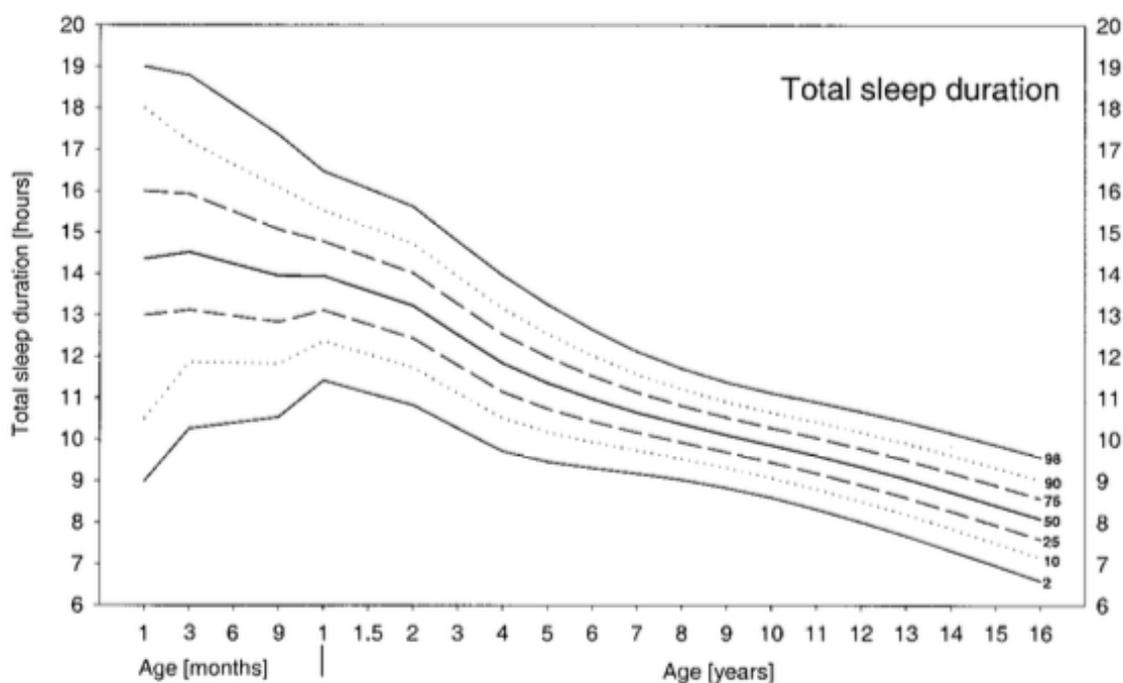
O ritmo circadiano é regulado por fatores endógenos que sincronizam com os ritmos biológicos de duração de 24 horas (ALEGRE, 2017; BATHORY; TOMOPOULOS, 2017a). O sistema homeostático de sono e vigília sofrem ação endógena e exógena, levando o corpo ao equilíbrio (RANA, 2019). Os sistemas interagem entre si auxiliando o início e manutenção do sono e a manutenção da vigília (RANA, 2019).

No entanto, o recém-nascido não possui uma organização circadiana, podendo dormir de 16 a 18 horas por dia (DEREYMAEKER et al., 2017; WIELEK et al., 2019). O ciclo de sono em lactente de termo dura em torno de 50 a 60 minutos, com pouco tempo em vigília, acordando apenas para se alimentar, independente dos estímulos externos (RANA, 2019). Os prematuros possuem ciclos de sono mais curtos (DEREYMAEKER et al., 2017). Apenas a

partir do segundo e terceiro mês de vida que os ciclos circadianos começam a se desenvolver com a progressão do sono e o ritmo cíclico de melatonina e cortisol (PATEL, 2022).

Os padrões do sono são modificados ao longo do crescimento e da maturação cerebral, especialmente nos primeiros anos de vida (BATHORY; TOMOPOULOS, 2017a). O sono noturno começa a se consolidar, aumentando o tempo total de sono noturno, reduzindo o tempo total de sonecas e decrescendo o tempo total do sono diário (BATHORY; TOMOPOULOS, 2017a; IGLOWSTEIN et al., 2003; WIELEK et al., 2019) (Figura 1).

Figura 1: Tempo total de sono segundo a idade.



Fonte: (IGLOWSTEIN et al., 2003)

Durante o sono noturno é possível distinguir os estágios do sono que ocorrem de forma cíclica (ALMEIDA, 2017). Os ciclos do sono são compostos pelo sono REM (*Rapid Eye Movement* ou movimento rápido dos olhos), e sono não REM (NREM) (BATHORY; TOMOPOULOS, 2017b; PATEL; REDDY; ARAUJO JOHN F, 2022). O sono NREM é subdividido em 3 estágios: N1, N2 e N3 (ALMEIDA, 2017; PATEL; REDDY; ARAUJO JOHN F, 2022; RANA MANDEEP et al., 2019).

O N1, ou sono superficial, é uma fase de transição de vigília-sono com duração em torno de 1 a 5 minutos (PATEL; REDDY; ARAUJO JOHN F, 2022). Mantém-se o tônus muscular,

a respiração em ritmo regular e no eletroencefalograma (EEG) nota-se a presença da onda teta de baixa amplitude (PATEL; REDDY; ARAUJO JOHN F, 2022). No N2, o sono começa a se aprofundar, constituindo em torno de 45% do sono total (ALMEIDA, 2017). A frequência cardíaca e temperatura corporal caem, e no EEG as principais características são fusos do sono e/ou complexo K (PATEL; REDDY; ARAUJO JOHN F, 2022).

Os fusos do sono desempenham papel importante na consolidação da memória, e o complexo K na manutenção e sustentação do sono (RANA MANDEEP et al., 2019). No terceiro estágio (N3), também conhecido como sono de ondas lentas, é o estágio mais profundo do sono e corresponde a 25% do sono total (ALMEIDA, 2017). No EEG encontram-se as ondas lentas sincronizadas de alta amplitude com frequências muito baixas, chamadas de ondas deltas (PATEL; REDDY; ARAUJO JOHN F, 2022). Essa fase do sono parece estar mais relacionada ao desempenho de tarefas (memórias) declarativas (MÖHRING et al., 2019).

O sono REM é considerado o estágio dos sonhos, é caracterizado por movimentos rápidos dos olhos, atopia muscular (exceto dos olhos e músculos diafragmáticos) e atividade eletroencefalográfica semelhante a vigília (PATEL; REDDY; ARAUJO JOHN F, 2022). Nesse estágio o cérebro está muito ativo, aumentando seu metabolismo cerebral em 20% (PATEL; REDDY; ARAUJO JOHN F, 2022). Em crianças o sono REM está relacionado com tarefas (memórias) processuais (MÖHRING et al., 2019).

Os recém-nascidos possuem três estágios do sono: sono ativo, semelhante ao sono REM; sono tranquilo, similar ao NREM; e sono indeterminado (PATEL; REDDY; ARAUJO JOHN F, 2022). O estágio do sono predominante nessa fase é sono ativo, em torno de 50% para recém-nascidos a termo, e 80% para os prematuros (GRIGG-DAMBERGER, 2016; WIELEK et al., 2019; RANA, 2019). O sono indeterminado, chamado de transição, diminui conforme o crescimento do lactente (GRIGG-DAMBERGER, 2016).

Até o terceiro mês de vida, o ciclo de sono inicia-se pelo sono ativo, após essa idade ocorre uma transição para sono tranquilo, juntamente com uma diminuição gradativa do sono REM (PATEL; REDDY; ARAUJO JOHN F, 2022). A presença de fuso do sono inicia-se por volta de 4 a 8 semanas de vida, e aos seis meses nota-se a presença de complexo K e ondas lentas, dessa forma sustentando melhor o sono noturno (BATHORY; TOMOPOULOS, 2017a; GALLAND et al., 2012). Por volta de 6 meses de vida já é possível distinguir os estágios N1, N2, N3 e REM (RANA MANDEEP et al., 2019). Aos 12 meses os lactentes dormem 14 a 15 horas por dia, incluindo um a dois cochilos diurnos (RANA MANDEEP et al., 2019). Em crianças de dois a cinco anos, o tempo total de sono reduz para 11-13 horas, e após 5 anos

ocorre estabilização dos padrões de sono até fase adulta (PATEL; REDDY; ARAUJO JOHN F, 2022; RANA MANDEEP et al., 2019). O Quadro 1 mostra o tempo de sono recomendado para crianças (HIRSHKOWITZ et al., 2015).

Quadro 1- Tempo total de sono segundo a *National Sleep Foundation* (SUNI; SINGH, 2023)

<b>Idade</b>	<b>Horas de sono em 24h</b>
Recém-nascido (0-3 meses)	14 a 17
Lactentes (4-11 meses)	12 a 15
Primeira infância (1-2 anos)	11 a 14
Pré-escolar (3-5 anos)	10 a 13
Escolar (6-13 anos)	9 a 11
Adolescentes (14-17 anos)	8 a 10

Adaptado de *National Sleep Foundation*, 2015.

### 3.2.2 Avaliação de sono na primeira infância

A avaliação do sono deve fazer parte da rotina de consultas pediátricas (RIBEIRO PINTO et al., 2018). Neste sentido, é fundamental uma anamnese detalhada, individualizando a faixa etária da criança, visto que para cada idade há uma variedade de distúrbios de sono (RIBEIRO PINTO et al., 2018).

Os principais distúrbios de sono são classificados, segundo a *Internacional Classification of Sleep Disorders* (ICSD-3), como insônia, distúrbios respiratórios do sono, hipersonia de origem central, distúrbios do ritmo circadiano de sono e vigília, parassonias, distúrbios do movimento relacionado ao sono e outros distúrbios do sono (DOS; HALAL; NUNES, 2018).

Os métodos de investigação de distúrbios de sono podem ser realizados através de métodos objetivos, que incluem a polissonografia, actigrafia e teste múltiplo das latências do sono, ou métodos subjetivos através de questionários, escalas e diário de sono (PINTO JÚNIOR; REGO BACELAR, 2020). Existem diversos instrumentos para avaliação subjetiva da qualidade e quantidade de sono, alguns validados em português, sendo a idade da criança o

principal critério para a escolha do instrumento (BARBISAN; SANTOS; MOTTA, 2019). O Quadro 2 descreve alguns desses instrumentos.

Quadro 2 – Questionários validados para o português para avaliação do sono.

Uso	Instrumento
Padrão sono e vigília	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Questionário de Cronotipo de Munique (<i>Munich Chronotype Questionnaire – MCTQ</i>)</li> <li>● Questionário Matutino/Verpestino de Horne e Ostberg (<i>The Horne and Ostberg Morningness/Eveningness Questionnaire – MEQ</i>)</li> </ul>
Sonolência	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Escala de Sonolência Diurna Pediátrica (<i>Pediatric Daytime Sleepiness Scale – PDSS</i>)</li> </ul>
Qualidade de vida	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Questionário de Qualidade de Vida Pediátrico (<i>Pediatric Quality of Life Inventory – PedsQLTM 4.0</i>)</li> </ul>
Distúrbios de sono	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Ferramenta de rastreamento BEARS (<i>BEARS Screening Tools</i>)</li> <li>● Escala de Distúrbios do Sono para Crianças (<i>Sleep Disturbance Scale for Children – SDSC</i>)</li> </ul>
Higiene do sono, hábitos e comportamento	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Escala de Higiene do Sono em Crianças (<i>Children’s Sleep Hygiene Scale – CSHS</i>)</li> <li>● Questionário de Hábitos do Sono em Crianças (<i>Children’s Sleep Habits Questionnaire – CSHQ</i>)</li> <li>● Escala de Sono e Vigília para Crianças (<i>Children’s Sleep Wake Scale – CSWS</i>)</li> <li>● Questionário de Hábitos de Sono (<i>Sleep Habits Survey – SHS</i>)</li> <li>● Escala de Higiene do Sono em Adolescente (<i>Adolescent Sleep Hygiene Scale – ASHS</i>)</li> <li>● Breve Questionário do Sono na Infância – BQSI</li> <li>● Questionário de Sono Infantil (<i>Infant Sleep Questionnaire – IQS</i>)</li> <li>● Escala de Gravidade da Síndrome das Pernas Inquietas Pediátrica (<i>Pediatric Restless Legs Syndrome Severity Scale – PRLSSS</i>)</li> <li>● Checklist para Comportamento das Crianças (<i>Child Behavior Checklist - CBCL</i>)</li> <li>● Instrumento de Tucson (TuCasa) (<i>The Tucsn Children’s Assessment on Sleep Apnea Study – TuCasa</i>)</li> </ul>

Adaptado: Barbisan, 2019

Entre as diversas ferramentas validadas para o Brasil para avaliar o hábito de sono em lactentes e primeira infância destaca-se o BQSI, recomendado para crianças de 0 a 3 anos (SADEH, 2004), é constituído por 10 perguntas relacionados ao sono da semana anterior a sua aplicação (NUNES et al., 2012).

### 3.2.3. Prática alimentar e sono

A alimentação é um dos fatores externos que podem modificar o ciclo circadiano de uma forma muito complexa e dependente do tipo de alimento (KOMADA; OKAJIMA; KUWATA, 2020; ZHAO et al., 2020). Alguns alimentos contêm componentes alimentares, metabólicos nutricionais ou fatores nutricionais que podem interferir diretamente no sono e na sua regulação, assim como levar a processos inflamatórios que podem ocasionar insônia (ZHAO et al., 2020).

Fórmulas engrossadas oferecidas para lactentes com idade inferior a cinco meses e/ou alimentação precoce (antes de 6 meses de idade) pioram a qualidade do sono, reduzem o tempo total de sono e aumentam as dificuldades de início do sono (MESSAYKE et al., 2021).

Na prática alimentar do lactente é preconizado o aleitamento materno exclusivo em virtude de o leite humano apresentar componentes que atuam de forma positiva na maturação do ciclo sono/vigília, como triptofano e nucleotídeos (SCHNEIDER et al., 2022). Ainda, os ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa, especialmente o ácido araquidônico (ARA) e o DHA apresentam papel importante no desenvolvimento cerebral, na visão e no sono (BOONE et al., 2019; LECHNER; VOHR, 2017; SKINNER; NARCHI, 2021).

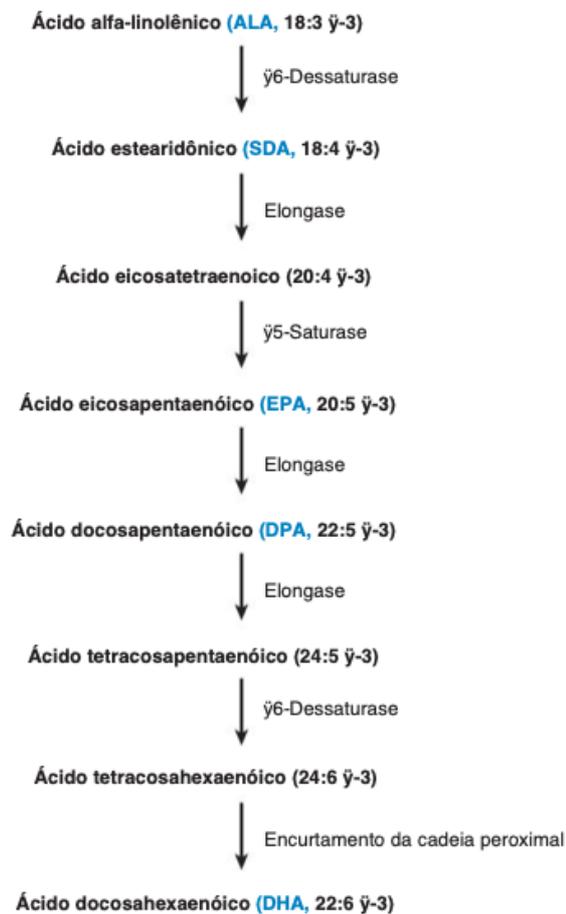
No leite materno também estão presentes ácidos graxos linolênico n-3 e linoleico n-6, que são os precursores do DHA e do ARA e atuam positivamente no sistema nervoso central e no sono (LECHNER; VOHR, 2017; JANSEN et al., 2020). Entretanto, a amamentação pode estar associada com mais despertares noturnos, maior dificuldade de iniciar o sono e tempo total de sono inferior a 12 h devido ao distúrbio de associação com o seio materno na hora de dormir, e não pelo teor nutricional (MESSAYKE et al., 2021), pois tendem a serem amamentados quando ocorre o despertar noturno (LUPINI et al., 2021).

### **3.3 Ácido graxo docosaheptaenoico (DHA)**

Os ácidos graxos poli-insaturados são compostos por 18 carbonos ou mais, duas ou mais duplas ligações, chamados também de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa (LC-PUFAs) (LEONARD et al., 2004; SHAHIDI; AMBIGAIPALAN, 2018). Os LC-PUFAs são obtidos pela dieta ou sintetizados a partir dos ácidos graxos essenciais como o linoléico (ômega 6) e o  $\alpha$ -linolênico (ômega 3), mediante processo enzimático de alongamento pela enzima elongase e saturase, e etapas de dessaturação pelas enzimas delta-5 e delta-6-dessaturases, conforme Figura 2 (LEONARD et al., 2004; SHAHIDI; AMBIGAIPALAN, 2018).

Os ácidos graxos poli-insaturados, ômega 3 e ômega 6 são importantes no funcionamento cerebral (KEIM et al., 2018), e estudos mostram que suplementação adequada de DHA em crianças melhora o desenvolvimento cognitivo e a função executiva (KEIM et al., 2018).

Figura 2 - Via metabólica da síntese do DHA.



Fonte: (SHAHIDI; AMBIGAIPALAN, 2018)

O DHA é um ácido graxo de cadeia longa que contém 22 carbonos, 6 insaturações e é sintetizado a partir do ácido alfa-linoleico (LAPILLONNE; MOLTU, 2016; SHAHIDI; AMBIGAIPALAN, 2018). Pode ser encontrado em fontes marinhas, como óleos de peixes, porém em níveis bastante baixos, portanto, são comumente vendidos como suplementos (SHAHIDI; AMBIGAIPALAN, 2018).

### **3.3.1 Função no organismo**

Os LC-PUFAS possuem importante ação na saúde física, no neurodesenvolvimento (HARRIS; BAACK, 2015; KEIM et al., 2018; LAPILLONNE; MOLTU, 2016), desenvolvimento visual, sistema imunológico e funcionamento celular em geral (LAPILLONNE; MOLTU, 2016). Também tem papel importante no funcionamento e na manutenção do sono (BOONE et al., 2019; JANSEN et al., 2020).

Os LC-PUFAS são transferidos para o feto no último trimestre de gestação, por volta de 35 a 40 semanas gestacionais (ABOU EL FADL et al., 2021; HARRIS; BAACK, 2015; HEATH; KLEVEBRO; WOOD, 2022). Nesta fase e no primeiro mês de vida pós-natal, o ARA e o DHA se acumulam com maior intensidade, promovendo um rápido crescimento e desenvolvimento cerebral (HARRIS; BAACK, 2015; HEATH; KLEVEBRO; WOOD, 2022; LAPILLONNE; MOLTU, 2016). O DHA também é armazenado no tecido adiposo como estoque endógeno pós-natal (HEATH; KLEVEBRO; WOOD, 2022).

Em prematuros e recém-nascidos de muito baixo peso, o suprimento de DHA é interrompido ou limitado, e se, associado a inadequada nutrição nos primeiros dias de vida, tende a levar a uma deficiência desse nutriente (HEATH; KLEVEBRO; WOOD, 2022), podendo contribuir para complicações neonatais como broncodisplasia, enterocolite necrotizante e retinopatia da prematuridade (HARRIS; BAACK, 2015). Da mesma forma, a deficiência de DHA pode comprometer funções cognitivas (LAPILLONNE; MOLTU, 2016) e o sono a longo prazo (BOONE et al., 2019).

Os LC-PUFAs têm potencial imunorregulador, reduzindo a gravidade das desordens inflamatórias da prematuridade, suprimindo a liberação de citocinas pró-inflamatórias e interferindo nas cascatas de respostas inflamatórias e respostas imunológicas (ABOU EL FADL et al., 2021; HARRIS; BAACK, 2015; LAPILLONNE; MOLTU, 2016).

### **3.3.2 DHA e sono**

O funcionamento do ciclo sono/vigília e a manutenção do sono sofre ação dos ácidos graxos poli-insaturados, ômega 3 e ômega 6 (MURPHY et al., 2022). O DHA, juntamente com o ARA, são encontrados na glândula pineal e responsáveis pela síntese de melatonina que regula os ciclos do sono/vigília (BOONE et al., 2019; JANSEN et al., 2020; MONTGOMERY et al., 2014; MURPHY et al., 2022).

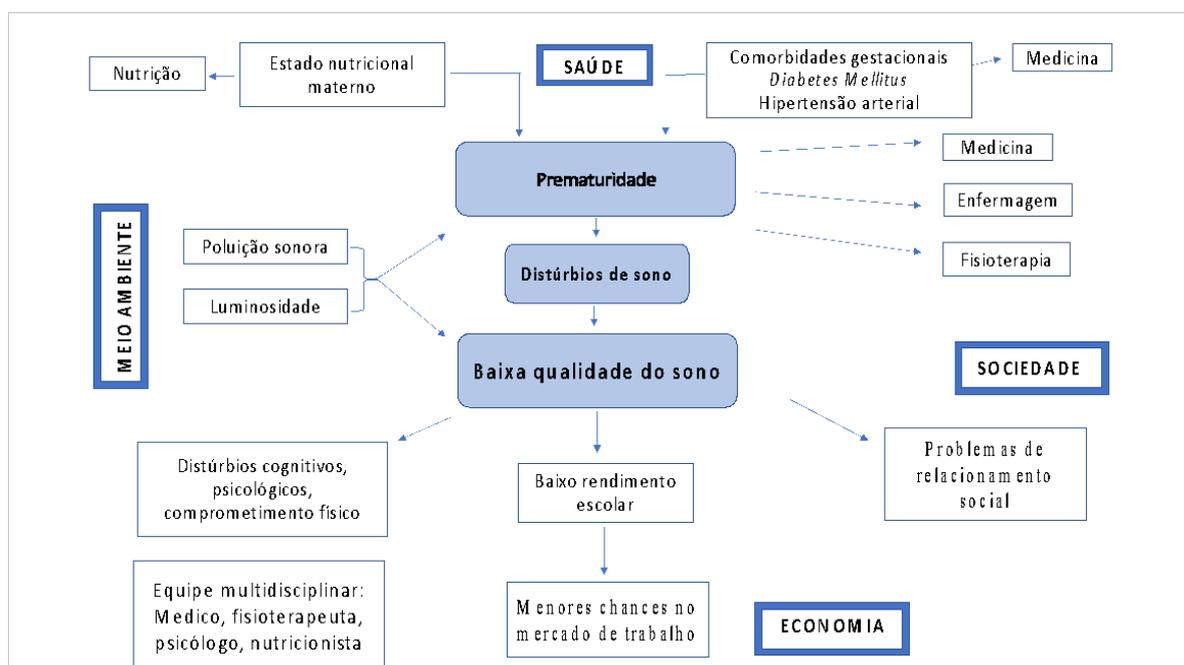
O DHA é transferido via placentária com taxas elevadas no último trimestre da gestação, possibilitando um acréscimo dessa substância no cérebro, contribuindo para o neurodesenvolvimento (HEATH; KLEVEBRO; WOOD, 2022). Gestantes que adquirem uma dieta rica em ômega 3 e suplementação de DHA, transferem maior quantidade de DHA ao feto, beneficiando o sono do recém-nascido com menos despertares nos primeiros dias de vida (HEATH; KLEVEBRO; WOOD, 2022; JUDGE et al., 2012).

Alguns autores avaliaram o padrão de sono de lactentes prematuros que receberam suplementação com DHA e relataram melhora na qualidade do sono (BOONE et al., 2019). Os níveis plasmáticos de DHA potencializam a síntese da melatonina e dessa forma mantém uma relação direta com padrões de sono, promovendo maior tempo total do sono e início do sono mais precoce (GRIGG-DAMBERGER, 2016; JANSEN et al., 2020; MURPHY et al., 2022).

#### 4. INTERDISCIPLINARIDADE

No presente estudo o impacto da baixa qualidade de sono nos prematuros envolve questões relacionadas à saúde, meio ambiente, sociedade e economia (Figura 3).

Figura 3. Fluxograma da interdisciplinaridade



Na saúde, a parturiente deve ser assistida em um centro de referência com equipe médica e enfermagem adequada e preparada. O recém-nascido prematuro deve ser admitido em uma UTI neonatal e assistido por médicos neonatologistas, enfermeiros, fisioterapeutas e nutricionistas.

Dentro do quesito meio ambiente, as crianças em qualquer faixa etária necessitam de um ambiente propício e ideal para uma boa qualidade do sono. Há uma dificuldade de estabelecer um padrão de sono adequado para o prematuro, devido ao ambiente de UTI neonatal estressante e poluído sonoramente, sendo um fator prejudicial ao neurodesenvolvimento. O sono do prematuro é inúmeras vezes interrompido por procedimentos dolorosos, por monitores constantemente alarmando e conversas dos profissionais. O meio no qual o prematuro encontra-se traz um importante impacto no sono e no seu desenvolvimento.

Os efeitos de poluição sonora através de ruídos diretos ou indiretos também podem prejudicar o ritmo biológico do sono das crianças. Além dos ruídos, a luminosidade ambiental também pode interferir no processo do sono. Exposição às telas e excesso de luz durante a noite, principalmente próximo da hora de dormir, atrapalham o adormecer, podendo contribuir para uma baixa qualidade do sono.

Os problemas relacionados ao sono em crianças são comumente associados a maiores problemas no relacionamento social geral. A família com uma criança insone tende a possuir um ambiente familiar mais estressado, com prejuízos no bem-estar emocional da criança e seus pais.

A criança com baixa qualidade do sono pode ter comprometimento da saúde física, como obesidade, e comprometimentos neurológicos como: distúrbios cognitivos, distúrbios emocionais e distúrbios motores, necessitando de acompanhamento de especialistas dentro da área da medicina, como endocrinologistas, assim como da área da saúde, como psicólogos, terapeutas ocupacionais, nutricionistas, fonoaudiólogos e fisioterapeutas.

Adicionalmente, este estudo está relacionado também à área educacional, pois uma criança que não dorme bem tem pior rendimento escolar, menores índices de quociente de inteligência, maiores dificuldades escolares, tornando-se adultos com menor capacidade intelectual e, dessa forma, com menores chances no mercado de trabalho na vida adulta.

O sono insuficiente tem impacto direto na vida adulta, podendo estender os distúrbios de sono de forma crônica, tal como insônia crônica e sonolência diurna excessiva, que pode manifestar com dificuldade de concentração, diminuição da produtividade, afetando a produtividade no trabalho, aumento de faltas e aumento de chance de acidentes no ambiente de trabalho, com maiores custos ao empregador. O ambiente econômico é altamente competitivo e o desempenho dos funcionários reflete um papel importante no cenário econômico, podendo gerar impacto financeiro negativo ao empregador e ao país.

## **5. METODOLOGIA**

### **5.1. Delineamento da pesquisa**

Trata-se de um estudo transversal alinhado a um estudo maior, de coorte, denominado “Efeito da suplementação de ácido docosahexaenoico na incidência da retinopatia da prematuridade – Estudo ROP Joinville (JoiDHA)”. O estudo JoiDHA foi iniciado em março de 2020 na Maternidade Darcy Vargas (MDV), na cidade de Joinville, Santa Catarina, com crianças prematuras e muito prematuras e foi desenvolvido em duas etapas: Etapa I: Sem intervenção; Etapa II: Intervenção com ácido docosahexaenoico (DHA).

A MDV atende exclusivamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS), possui 35 leitos para atender recém-nascidos (distribuídos entre cuidados intensivos, cuidados intermediários e enfermaria Canguru), e é uma instituição de referência estadual para a gestação de alto risco e cuidado neonatal. Além de possuir o Título de Hospital Amigo da Criança, a MDV é considerada o berço da Humanização em Santa Catarina e uma das cinco instituições hospitalares do Brasil a receber o Prêmio Dr. Pinotti Hospital Amigo da Mulher. Atualmente, a MDV possui o Banco de Leite Humano e o Método Canguru reconhecidos pelo Ministério da Saúde (GOVERNO DE SANTA CATARINA, [s.d.]).

### **5.2. Cálculo amostral estudo JoiDHA**

O tamanho da amostra foi calculado com o software G\*Power (versão 3.1.9.6) por proporção utilizando o teste exato, duas caudas e para dois grupos independentes. Considerando uma prevalência de ROP de 40% (Tomé et al 2011, Gonçalves et al 2014), um intervalo de confiança de 95%, um erro alfa de 5%, um poder de 80% e uma perda amostral de 10%, cada grupo (sem uso de DHA e com uso de DHA) deveria ter aproximadamente 90 participantes (CAGLIARI et al., 2024).

### **5.3. Critérios de inclusão e exclusão estudo JoiDHA**

Foram incluídos (CAGLIARI et al., 2024):

Todas as mulheres:

- Com idade igual ou superior a 18 anos, segundo a data de nascimento.
- Que tiveram seu parto realizado na MDV no período do estudo.
- Sem as doenças infectocontagiosas sífilis, Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, toxoplasmose, hepatites e COVID-19.
- Que concordaram em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Todas as crianças:

- Com idade gestacional inferior a 33 semanas e/ou peso ao nascimento inferior ou igual a 1500 gramas.
- Internadas na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTINeo) da MDV.
- Que sobreviveram desde o exame oftalmológico inicial, realizado:
  - entre a quarta e a sexta semanas de vida;
  - até a 52<sup>a</sup> semana de idade gestacional corrigida ou com vascularização completa da retina periférica.

Foram excluídos do estudo os recém-nascidos:

- Com algum tipo de malformação ocular congênita capaz de interferir ou confundir o diagnóstico de ROP.
- Que foram a óbito antes da realização do primeiro exame oftalmológico.
- Transferidos para outra instituição, que não o Hospital Infantil Dr. Jeser Amarante Faria, antes da realização do primeiro exame oftalmológico.
- Cujas mães foram suplementadas com ômega-3 durante o período gestacional.
- Prontuários sem informações sobre as variáveis a serem coletadas.

Para esta proposta foram incluídas todas as mães e crianças participantes do estudo ROP nas etapas I e II, e que consentiram em participar do estudo sobre sono.

#### **5.4. Coleta de dados estudo JoiDHA**

##### Etapa I – Sem intervenção

A Etapa I foi realizada no período de 01 de março de 2020 a 31 de maio de 2021, utilizando-se dados secundários de prontuários obtidos do sistema Micromed<sup>®</sup> da MDV e do sistema Tasy<sup>®</sup> do HJAF. Os dados foram coletados com o auxílio de um formulário impresso específico para o registro de informações socioeconômicas, demográficas, antropométricas, clínicas, ginecológicas, obstétricas e ambulatoriais da mãe e do recém-nascido. Após o registro impresso das informações, estas foram digitadas em uma planilha do software Excel Microsoft<sup>®</sup> Office, atualização 2022 (CAGLIARI et al., 2024).

## Etapa II – Intervenção com DHA

A Etapa II iniciou em 01 de junho de 2021 e foi concluída em 31 de agosto de 2022. Nesta etapa as mães foram abordadas em sua primeira visita à UTI Neo da MDV por um dos integrantes da equipe do estudo ROP (alunos dos cursos de medicina, enfermagem, uma médica e uma enfermeira). Na oportunidade, as mães ou responsáveis foram orientadas sobre os objetivos do estudo, suas etapas, detalhes dos procedimentos e, então, convidadas a participar do estudo. Quando houve consentimento em participar do estudo, foi solicitado à mãe ou responsável a assinatura do TCLE, em duas vias, uma entregue à mãe/responsável e outra que ficou em posse da equipe. Após a assinatura do TCLE, as mães ou responsáveis foram convidadas a responder às mesmas informações destacadas na Etapa I (CAGLIARI et al., 2024).

### *DHA: Aquisição, concentração e análise*

O DHA (Mega DHA 120 cápsulas Vitafor<sup>®</sup>, 10% EPA e 50% DHA) utilizado na intervenção foi adquirido pela Farmácia de Manipulação Poção Terapêutica (CNPJ 80441215/0001-87) – Avenida Getúlio Vargas 968 – Bairro Anita Garibaldi, Joinville – SC, CEP 89202-002, diretamente da empresa que o produz e comercializa, Vitafor<sup>®</sup> (CNPJ 07.455.576/0001-92) - Estrada Doutor Celso Charuri, 405 – Bairro Jundiaquara, Abraçoiaba da Serra – SP, CEP 18190-000. O lote utilizado foi o mesmo para todo o período do estudo (lote T1050A 18H2317836). A compra do DHA e o serviço de formulação das amostras utilizadas no estudo foram custeadas com recursos do próprio Estudo JoiDHA, adquiridos via Fundo de Apoio à Pesquisa – Univille (Edital 06/2019).

Para certificar-se da composição exata dos ácidos graxos presentes nas cápsulas do DHA utilizado, o mesmo foi submetido a uma análise físico-química junto ao Laboratório de Análises (LABCAL) da Universidade Federal de Santa Catarina. O laudo técnico do laboratório evidenciou 57,0% de DHA, 13,5% ARA, 11,6% EPA, e 17,9% de outros ácidos graxos em cada cápsula.

#### *DHA: Formulação*

O conteúdo original das cápsulas foi extraído e transferido para frascos plásticos do tipo conta-gotas de volume de 10 mL, devidamente rotulados contendo número do lote e sua validade, conteúdo, volume, posologia, data do fracionamento e data da validade do fracionamento. Todo o procedimento de formulação do DHA foi realizado pela empresa contratada, obedecendo-se a rigorosos critérios de manuseio e armazenamento do produto. Após a formulação, os frascos foram transportados e mantidos na MDV até o término do estudo (CAGLIARI et al., 2024).

#### *DHA: Administração*

A dose de DHA foi estimada com base na concentração de DHA para mimetizar a taxa de secreção de DHA no último trimestre de gestação intra-útero (CAGLIARI et al., 2024). Como o DHA é dose-peso dependente, a dose foi calculada segundo o ganho de peso do paciente e incluída na prescrição clínica como um item de rotina (BERNABE-GARC et al., 2018; ERIC L, 2009):

- < 999,9 g: 1 gota/dia
- 1000 – 1999,9 g: 2 gotas/dia
- 2000 – 2999,9 g: 3 gotas/dia
- 3000 – 3999,9 g: 4 gotas/dia
- 4000 – 4999,9 g: 5 gotas/dia

A administração de DHA foi iniciada quando a dieta diária do lactente atingiu 100 ml/kg/dia e foi oferecida durante toda a permanência hospitalar (CAGLIARI et al., 2024). O DHA foi administrado diariamente, por volta das 14:00 h, pela enfermeira assistente, via oral,

em gotas oleosas sublinguais, por meio do frasco conta-gotas, pouco antes da prática alimentar e independente do volume de dieta que estava sendo ofertada (CAGLIARI et al., 2024). A enfermeira pingou as gotas de óleo DHA na boca da criança equivalentes ao seu peso. Esse procedimento foi mantido para todos os tipos de dieta: com sonda, diretamente do seio materno, de doadora por meio de copo ou mesmo artificial (CAGLIARI et al., 2024). Cada paciente obteve seu próprio frasco individual de 10 ml identificado com o nome da mãe e da criança, data de nascimento do paciente e registro de atendimento (CAGLIARI et al., 2024).

No momento da alta, a mãe ou responsável da criança recebeu o mesmo frasco contendo o DHA utilizado pela criança durante sua internação para seu contínuo uso em domicílio, e foi orientada a administrar o mesmo esquema de dose peso-dependente (CAGLIARI et al., 2024). A cada visita ambulatorial da criança na MDV, aproximadamente a cada 15 dias, a mãe trouxe o frasco contendo o DHA utilizado. Nesta visita também foram obtidas as medidas antropométricas da criança (peso e estatura) para ajuste da dose (CAGLIARI et al., 2024). O paciente recebeu acompanhamento oftalmológico no ambulatório da MDV e a suplementação foi mantida até a vascularização completa da retina periférica, observada ao exame oftalmológico (CAGLIARI et al., 2024). Após o término de acompanhamento oftalmológico do paciente e uso do DHA, o frasco contendo o DHA foi recolhido pela equipe e pesado para a identificação do volume utilizado desde o início do estudo (CAGLIARI et al., 2024).

## **5.5. Coleta de dados sobre sono**

### **5.5.1 Participantes do estudo**

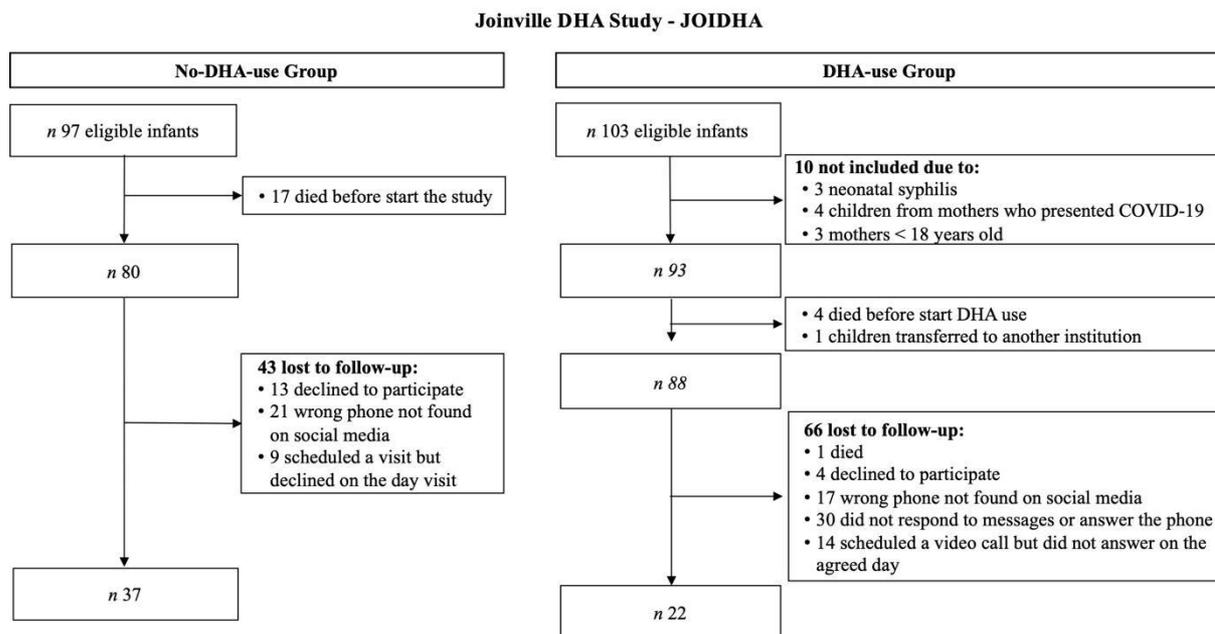
Foram incluídos neste estudo todos os participantes do estudo JoiDHA das etapas I e II. Para este estudo, a coleta de dados foi realizada no período de 01 de setembro de 2022 a 20 de agosto de 2023. Das 168 crianças que participaram das etapas I (n = 80) e II (n = 88), 37 mães da etapa I e 22 da etapa II acordaram em participar do estudo, totalizando 59 crianças (Figura 4).

### **5.5.2 Coleta dos dados**

A coleta de dados foi realizada pela pediatra pesquisadora principal do estudo e por uma aluna da enfermagem. Antes de iniciar a coleta dos dados foi realizado um treinamento com

crianças da mesma idade, mas que não faziam parte do estudo JoiDHA. As informações obtidas no treinamento não foram incluídas no banco de dados da pesquisa.

Figura 4 – Fluxograma dos participantes do estudo sobre sono. Estudo JoiDHA-SONO, Joinville-SC; 2022-2023.



De posse dos contatos obtidos com o estudo JoiDHA nas Etapas I e II, as mães/responsáveis foram contactadas individualmente por telefone, Whats App, Instagram e/ou Facebook, informadas sobre o estudo e convidadas a participar do estudo. Adicionalmente, o estudo criou uma página em mídia social com informações e imagens sobre o estudo e o tema “sono” para permitir melhor contato entres os participantes e a equipe. Considerou-se perda quando os participantes não responderam às tentativas de contato superior a três vezes.

Devido a resistência das mães/responsáveis em se deslocar até a MDV para que a equipe pudesse coletar os dados presencialmente, mesmo com o estudo custeando os gastos com transporte coletivo, sugeriu-se, então, a coleta dos dados mediante videochamada a partir do aplicativo Whats App. As mães/responsáveis que acordaram em participar do estudo foram, então, solicitadas e escolher a melhor data para uma entrevista virtual, segundo sua disponibilidade. Na data agendada, as mães foram contatadas, via aplicativo Whats App, utilizando-se o recurso de videochamada, e foram novamente esclarecidas sobre o estudo. Em

seguida receberam uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) assinado pela pesquisadora principal do estudo e orientadas a encaminhar o TCLE (Apêndice 1) utilizando-se a plataforma *authentique* para assinatura digital. Todas as informações detalhadas de como proceder para encaminhar o TCLE foram repassadas às mães até garantir a autenticação deste.

A partir do recebimento do TCLE, prosseguiu-se com a coleta de dados sociodemográficos, biológicos, de sono e antropométricos. Para a coleta dos dados antropométricos as mães/responsáveis foram orientadas pela pesquisadora principal do estudo em como proceder para pesar, aferir a estatura e o perímetro cefálico da criança. Dados sobre sexo, estado nutricional ao nascer e informações ginecológicas e obstétricas foram obtidas das etapas I e II do estudo JoiDHA.

### 5.5.3. Avaliação do sono

O sono foi avaliado utilizando-se o instrumento de triagem de distúrbio do sono em lactentes e crianças de zero a três anos de idade BQSI, validado para o português (NUNES et al., 2012). O BQSI contém 12 questões relativas à semana anterior a aplicação do instrumento, e engloba o local onde a criança dorme, a posição, o tempo total de sono noturno e diurno, o tempo que a criança permanece acordada após adormecer, o tempo do início do sono, as condições para adormecer, e se o sono é considerado um problema para os pais (Anexo 1). O instrumento foi respondido pelos pais/responsáveis em aproximadamente 5-10 min. A baixa qualidade do sono foi definida quando a criança apresentou um dos critérios a seguir (SADEH, 2004):

- Acorda quatro ou mais vezes por noite.
- O período de vigília noturno foi superior a 1 h.
- O tempo total de sono foi inferior a 9 h.

Qualidade do sono adequada foi considerada quando a criança não apresentou nenhum dos critérios mencionados.

## 5.6. Variáveis do estudo

O formulário de registro dos dados abrangeu dados de identificação, socioeconômicos, ginecológicos e obstétricos da mãe; e de sono, antropométricos e prática alimentar da criança (Anexo 1). Para este estudo, as seguintes variáveis preditoras e desfecho foram investigadas:

#### *Variáveis preditoras*

- Mãe: Idade; escolaridade (anos de estudo); renda familiar (em reais) e via de parto (vaginal/cesárea).
- Criança: peso e comprimento ao nascer; idade gestacional; sexo; idade no momento da coleta dos dados, peso e comprimento na data da coleta dos dados, índice de massa corporal (IMC) e dados sobre sono.

A idade materna e a escolaridade foram categorizadas <30, 30-40 e  $\geq$ 40 anos; e  $\geq$ 12 e < 12 anos, respectivamente. A renda familiar mensal em reais incluiu auxílios do governo, quando recebidos pelos participantes do estudo, e foi categorizada em  $\geq$  3 e < 3 salários-mínimos. Considerou-se o salário-mínimo de R\$ 1.121,00 publicado no Diário Oficial no ano de 2022, pela Lei 14.358.

A idade gestacional, o peso ao nascer e o estado nutricional ao nascer foram obtidos do estudo de base e categorizados em < 28 e  $\geq$  28 semanas; < 1000 e  $\geq$  1000 g; e < 10, 10-50,  $\geq$  percentil 50, respectivamente.

O peso (kg) e o comprimento foram aferidos pelas mães/responsáveis com as crianças utilizando roupas leves, sem calçados, utilizando-se balança digital e fita métrica dos próprios participantes do estudo. O IMC foi calculado dividindo-se o peso (kg) pelo quadrado da estatura (m), e o estado nutricional foi classificado segundo as curvas de crescimento da OMS para crianças de 1 a 5 anos de idade (WHO, 2006).

#### *Variável desfecho*

- Sono: categorizada em “adequada qualidade do sono” e “baixa qualidade do sono”.

### **5.7. Processamento dos dados e análise estatística**

Os dados foram armazenados em banco de dados criado no programa Excel (Microsoft® Office 2010), e analisados no programa IBM SPSS *Statistics for Macintosh*, v. 29.0. Foram calculadas medidas de tendência central e de dispersão para as variáveis quantitativas e distribuição de frequência para as variáveis categóricas. Para avaliar se existe associação entre as variáveis predictoras da mãe (características socioeconômicas, demográficas, obstétricas, ginecológicas, antropométricas) e da criança (sexo, idade gestacional, peso, estatura, estado nutricional e suplementação com DHA) com a variável desfecho da criança (baixa qualidade do sono, adequada qualidade do sono), foram utilizados os testes de Qui-quadrado e exato de Fisher, quando necessário.

Para a comparação estatística entre duas medianas foi utilizado o teste *Mann-Whitney* em virtude da distribuição assimétrica das variáveis investigadas. A normalidade foi verificada utilizando-se o teste *Kolmogorov-Smirnov*.

Para analisar o efeito das diferentes variáveis predictoras da mãe e da criança no desfecho investigado foram calculados os *Odds Ratio* (OR) e os intervalos de confiança de 95% utilizando-se análise de regressão logística. Na análise não ajustada foram estimados os efeitos brutos de cada fator de risco. Análises ajustadas para diferentes covariáveis foram realizadas até obter-se o melhor modelo que estimou o efeito dos diversos preditores nos desfechos estudados.

A qualidade dos ajustes dos modelos foi avaliada utilizando-se o critério de informação de -2 Log-likelihood, em ambos os casos com valores menores indicando melhores ajustes. Todos os testes foram considerados significativos quando  $p < 0,05$ .

## **5.9. Aspectos éticos**

Este estudo faz parte do estudo de base JoiDHA, o qual foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Regional Hans Dieter Schmidt e recebeu parecer aprovado para a sua execução (3.946.015; 03/2020). Em setembro de 2020 e junho de 2022, o projeto recebeu adequações metodológicas cujas emendas também foram aprovadas pelo mesmo comitê (pareceres 3.946.015 de 03/2020, 4.259.558 de 09/2020, e 5.442.656 de 06/2022). O estudo segue as normas da resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. O pesquisador declara que utiliza o “Termo de Utilização de Dados da Maternidade Darcy Vargas” de forma a garantir o comprometimento e a confidencialidade dos dados.

Não há qualquer conflito de interesses com as empresas Vitafor® e Poção Terapêutica. Optou-se em adquirir o DHA da empresa Vitafor® em função de sua reconhecida qualidade no mercado, e pela elevada concentração de DHA presente em suas cápsulas, quando comparado com outras marcas nacionais (CAGLIARI et al., 2024). A empresa Poção Terapêutica foi selecionada para formular o produto em função de sua competência técnica e científica para a formulação do DHA, somada a sua disponibilidade em realizar o serviço.

Após o período de cinco anos, os dados impressos serão inutilizados por picotamento e posteriormente reciclados. Os dados serão preservados mantendo-se o anonimato da identidade dos envolvidos, e ficarão armazenados na instituição proponente sob responsabilidade do coordenador do estudo.

O estudo JoiDHA foi registrado no *Internacional Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) da Organização Mundial da Saúde*, sob número U1111-1278-8790, e neste momento aguarda o número de registro no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC).

## **5.9. Riscos e benefícios**

A dose de DHA utilizada neste estudo seguiu a mesma concentração da dose utilizada em outros estudos, e é considerada segura para recém-nascidos de qualquer peso (BERNABEGARCÍA et al., 2019; ERIC L., 2009). Desconfortos gerados com a medidas de peso e estatura foram mencionados antes da coleta dos dados, mas não gerou qualquer prejuízo aos participantes do estudo. Como benefícios, as mães/responsáveis receberam informações da condição de saúde geral de seus filhos, bem como a qualidade do sono relatada pela pesquisadora principal do estudo.

## **6. RESULTADOS**

Seguindo as normas do Programa de Pós-graduação em Saúde e Meio Ambiente da Universidade da Região de Joinville/UNIVILLE, o capítulo Resultados e Discussão foi apresentado no formato de artigo científico. Após as sugestões da banca o artigo está sendo revisado para posterior submissão à revista *Sleep Science*, fator de impacto 0,5 e Qualis Capes B1. De forma a evitar uma possível consideração de plágio pela revista, o artigo não será disponibilizado neste arquivo.

## 7. REFERÊNCIAS

ABOU EL FADL, Dina Khaled et al. Impact of Docosahexaenoic acid supplementation on proinflammatory cytokines release and the development of Necrotizing enterocolitis in preterm Neonates: A randomized controlled study. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 29, n. 11, p. 1314-1322, 2021.

ALMEIDA, Geciely Munaretto Fogaça de. Avaliação das características do sono e prevalência de distúrbios em crianças e adolescentes brasileiros: estudo de base populacional. 2017.

AYLWARD, Glen P. Update on neurodevelopmental outcomes of infants born prematurely. **Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics**, v. 35, n. 6, p. 392-393, 2014.

BARBISAN, BN. SANTOS, CF, MOTTA, EHG da. **Medicina do sono**. 1ª ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2019.

BARFIELD, Wanda D. Public health implications of very preterm birth. **Clinics in perinatology**, v. 45, n. 3, p. 565-577, 2018.

BATHORY, Eleanor; TOMOPOULOS, Suzy. Sleep regulation, physiology and development, sleep duration and patterns, and sleep hygiene in infants, toddlers, and preschool-age children. **Current problems in pediatric and adolescent health care**, v. 47, n. 2, p. 29-42, 2017.

BINKS, Hannah et al. Effects of diet on sleep: a narrative review. **Nutrients**, v. 12, n. 4, p. 936, 2020.

BLENCOWE, Hannah 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. **The lancet**, v. 379, n. 9832, p. 2162-2172, 2012.

BOONE, Kelly M. et al. Docosahexaenoic acid and arachidonic acid supplementation and sleep in toddlers born preterm: secondary analysis of a randomized clinical trial. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 15, n. 9, p. 1197-1208, 2019.

BRAND, Serge et al. Sleep and Psychological Functioning of Children and Adolescents- a Narrative Review/Schlaf und Befindlichkeit bei Kindern und Jugendlichen ein narratives Review. **Praxis der Kinderpsychologie und Kinderpsychiatrie**, v. 68, n. 2, p. 128-146, 2019.

BRÖRING, Tinka et al. Attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder symptoms in school-age children born very preterm. **Research in developmental disabilities**, v. 74, p. 103-112, 2018.

BULUT, Ozgul; CAM, Sebahat; OVALI, Fahri. Impact of sleep behaviors on social and emotional problems in three-year-old children born prematurely. **Sleep Medicine**, v. 74, p. 173-178, 2020.

CAGLIARI, Patricia Zanotelli et al. Validation of ROPScore to predict retinopathy of prematurity among very low birth weight preterm infants in a southern Brazilian population. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 82, p. 476-480, 2019.

CAGLIARI, Patricia Zanotelli et al. Oral docosahexaenoic acid supplementation and retinopathy of prematurity: The JoiDHA Clinical Trial. **British J Nutrition**, 2024. Ahead of print.

CALCIOLARI, Guido; MONTIROSSO, Rosario. The sleep protection in the preterm infants. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 24, n. sup1, p. 12-14, 2011.

CARAVALE, Barbara et al. Sleep characteristics and temperament in preterm children at two years of age. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 13, n. 9, p. 1081-1088, 2017.

CERASANI, Jacopo et al. Human milk feeding and preterm infants' growth and body composition: a literature review. **Nutrients**, v. 12, n. 4, p. 1155, 2020.

CHAN, Martin et al. Sleep macro-architecture and micro-architecture in children born preterm with sleep disordered breathing. **Pediatric Research**, v. 87, n. 4, p. 703-710, 2020.

CHAWANPAIBOON, Saifon et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. **The Lancet global health**, v. 7, n. 1, p. e37-e46, 2019.

CHINOY, Amish; MUGHAL, Mohamed Zulf; PADIDELA, Raja. Metabolic bone disease of prematurity: causes, recognition, prevention, treatment and long-term consequences. **Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition**, v. 104, n. 5, p. F560-F566, 2019.

COLLINS, Carmel T. et al. Docosahexaenoic acid and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 13, p. 1245-1255, 2017.

DEREYMAEKER, Anneleen et al. Review of sleep-EEG in preterm and term neonates. **Early human development**, v. 113, p. 87-103, 2017.

DIGGIKAR, Shivashankar et al. Retinopathy of prematurity and neurodevelopmental outcomes in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. **Frontiers in pediatrics**, v. 11, p. 1055813, 2023.

DEAN, Bethan et al. Social cognition following preterm birth: A systematic review. **Neuroscience & biobehavioral reviews**, v. 124, p. 151-167, 2021.

DOGRA, Mangat Ram; KATOCH, Deeksha; DOGRA, Mohit. An update on retinopathy of prematurity (ROP). **The Indian Journal of Pediatrics**, v. 84, p. 930-936, 2017.

DONOVAN, Sharon M. Human milk proteins: composition and physiological significance. In: **Human milk: composition, clinical benefits and future opportunities**. Karger Publishers, 2019. p. 93-101.

EL HALAL, Camila dos Santos; NUNES, Magda Lahorgue. Distúrbios do sono na infância. **Residência Pediátrica**, v. 8, n. supl 1, p. 86-92, 2018.

LIEN, Eric L. Toxicology and safety of DHA. **Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids**, v. 81, n. 2-3, p. 125-132, 2009.

ERIKSEN, Kamilla G. et al. Human milk composition and infant growth. **Current opinion in clinical nutrition and metabolic care**, v. 21, n. 3, p. 200-206, 2018.

FREITAS, André Moraes et al. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity: a retrospective cohort study. **International journal of retina and vitreous**, v. 4, n. 1, p. 1-8, 2018.

GALLAND, Barbara C. et al. Normal sleep patterns in infants and children: a systematic review of observational studies. **Sleep medicine reviews**, v. 16, n. 3, p. 213-222, 2012.

GEORGOULAS, Anastasis et al. Sleep-wake regulation in preterm and term infants. **Sleep**, v. 44, n. 1, p. zsa148, 2021.

GOGOU, Maria; HAIDOPOULOU, Katerina; PAVLOU, Evangelos. Sleep and prematurity: sleep outcomes in preterm children and influencing factors. **World Journal of Pediatrics**, v. 15, p. 209-218, 2019.

GOVERNO DE SANTA CATARINA. **Governo de Santa Catarina**. Disponível em: <<https://www.sc.gov.br/index.php/noticias/temas/saude/maternidade-darcy-vargas-de-joinville-recebe-premio-nacional-hospital-amigo-da-mulher>>. Acesso em: 22 jun. 2019.

GRIGG-DAMBERGER, M. M. The visual scoring of sleep in infants 0 to 2 months of age. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 12, n. 3, p. 429-445, 2016.

HARRIS, W. S.; BAACK, M. L. Beyond building better brains: bridging the docosahexaenoic acid (DHA) gap of prematurity. **Journal of Perinatology**, v. 35, n. 1, p. 1-7, 2015.

HEATH, Rory J.; KLEVEBRO, Susanna; WOOD, Thomas R. Maternal and neonatal polyunsaturated fatty acid intake and risk of neurodevelopmental impairment in premature infants. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 2, p. 700, 2022.

HOWSON, Christopher P. et al. Born too soon: preterm birth matters. **Reproductive health**, v. 10, p. 1-9, 2013.

HUANG, Yu-Shu et al. Sleep and breathing in premature infants at 6 months post-natal age. **Bmc Pediatrics**, v. 14, n. 1, p. 1-6, 2014.

HWANG, Jung S.; REHAN, Virender K. Recent advances in bronchopulmonary dysplasia: pathophysiology, prevention, and treatment. **Lung**, v. 196, n. 2, p. 129-138, 2018.

HYSING, Mari et al. Sleep duration and nocturnal awakenings in infants born with gestational risk. **Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics**, v. 40, n. 3, p. 192-199, 2019.

IGLOWSTEIN, Ivo et al. Sleep duration from infancy to adolescence: reference values and generational trends. **Pediatrics**, v. 111, n. 2, p. 302-307, 2003.

JANSEN, Erica C. et al. Plasma DHA is related to sleep timing and duration in a cohort of Mexican adolescents. **The Journal of Nutrition**, v. 150, n. 3, p. 592-598, 2020.

JUDGE, Michelle P. et al. Maternal consumption of a DHA-containing functional food benefits infant sleep patterning: an early neurodevelopmental measure. **Early human development**, v. 88, n. 7, p. 531-537, 2012.

JUNIOR, LRP. **Manual de Métodos Diagnósticos em Medicina do Sono**. 1 ° ed. Rio de Janeiro: Editora Atheneu, 2018.

JUNIOR, LRP, REGO AFB. **Sono: do diagnóstico ao tratamento**. 1 ° ed. Rio de Janeiro: Editora Atheneu, 2020.

KEIM, Sarah A. et al. Effect of docosahexaenoic acid supplementation vs placebo on developmental outcomes of toddlers born preterm: a randomized clinical trial. **JAMA pediatrics**, v. 172, n. 12, p. 1126-1134, 2018.

KOMADA, Yoko; OKAJIMA, Isa; KUWATA, Tamotsu. The effects of milk and dairy products on sleep: a systematic review. **International journal of environmental research and public health**, v. 17, n. 24, p. 9440, 2020.

LAPILLONNE, Alexandre; MOLTU, Sissel J. Long-chain polyunsaturated fatty acids and clinical outcomes of preterm infants. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 69, n. Suppl. 1, p. 35-44, 2016.

LECHNER, Beatrice E.; VOHR, Betty R. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants fed human milk: a systematic review. **Clinics in perinatology**, v. 44, n. 1, p. 69-83, 2017.

LEONARD, Amanda E. et al. Elongation of long-chain fatty acids. **Progress in lipid research**, v. 43, n. 1, p. 36-54, 2004.

LEWIS, Erin D. et al. The importance of human milk for immunity in preterm infants. **Clinics in perinatology**, v. 44, n. 1, p. 23-47, 2017.

LUPINI, Francesca et al. Sleep patterns, problems, and ecology in young children born preterm and full-term and their mothers. **Sleep Medicine**, v. 24, p. 443-450, 2021.

LUU, Thuy Mai; MIAN, Muhammad Oneeb Rehman; NUYT, Anne Monique. Long-term impact of preterm birth: neurodevelopmental and physical health outcomes. **Clinics in perinatology**, v. 44, n. 2, p. 305-314, 2017.

MARTINELLI, Katrini Guidolini et al. Preterm births in Brazil between 2012 and 2019: Data from the information system on live births. **Revista Brasileira de Estudos de População**, v. 38, 2021.

MCGOWAN, Elisabeth C.; VOHR, Betty R. Neurodevelopmental follow-up of preterm infants: what is new?. **Pediatric Clinics**, v. 66, n. 2, p. 509-523, 2019.

MESSAYKE, Sabine et al. Infant feeding practices and sleep at 1 year of age in the nationwide ELFE cohort. **Maternal & Child Nutrition**, v. 17, n. 1, p. e13072, 2021.

MÖHRING, Wenke et al. The association between sleep and dual-task performance in preterm and full-term children: An exploratory study. **Sleep medicine**, v. 55, p. 100-108, 2019.

MONTGOMERY, Paul et al. Fatty acids and sleep in UK children: subjective and pilot objective sleep results from the DOLAB study—a randomized controlled trial. **Journal of sleep research**, v. 23, n. 4, p. 364-388, 2014.

MOSCA, Fabio; GIANNÌ, Maria Lorella. Human milk: composition and health benefits. **La Pediatria Medica e Chirurgica**, v. 39, n. 2, 2017.

MURPHY, Rachel A. et al. PUFA  $\omega$ -3 and  $\omega$ -6 biomarkers and sleep: a pooled analysis of cohort studies on behalf of the Fatty Acids and Outcomes Research Consortium (FORCE). **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 115, n. 3, p. 864-876, 2022.

NASCIMENTO, Gicélia Barreto et al. Indicadores de risco para a deficiência auditiva e aquisição da linguagem e sua relação com variáveis socioeconômicas, demográficas e obstétricas em bebês pré-termo e a termo. In: **CoDAS**. Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia, 2020. p. e20180278.

NUNES, Magda Lahorgue; KAMPPFF, Julia de la Puerta Raya; SADEH, Avi. BISQ Questionnaire for Infant Sleep Assessment: translation into brazilian portuguese. **Sleep Science**, v. 5, n. 3, p. 89-91, 2012.

OLIVEIRA, Suelen Rosa de et al. Cognitive assessment in preterms by Bayley-III: development in the first year and associated factors. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 42, p. e2022164, 2023.

OPHELDERS, Daan RMG et al. Preterm brain injury, antenatal triggers, and therapeutics: timing is key. **Cells**, v. 9, n. 8, p. 1871, 2020.

PATEL, Aakash K.; REDDY, Vamsi; ARAUJO, John F. Physiology, sleep stages. In: **StatPearls [Internet]**. StatPearls Publishing, 2022.

PUGLIESI, Raiani Roberta et al. Correlation of premature infant sleep/wakefulness and noise levels in the presence or absence of “quiet time”. **Advances in Neonatal Care**, v. 18, n. 5, p. 393-399, 2018.

RADAELLI, Graciane et al. Motor and cognitive outcomes of neonates with low birth weight in Brazil: a systematic review and meta-analysis. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, v. 81, p. 186-200, 2023.

RANA, Mandeep et al. Sueño en los niños: fisiología y actualización de los últimos conocimientos. **MEDICINA (Buenos Aires)**, v. 79, p. 25-28, 2019.

RAYANNAVAR, Arpana; CALABRIA, Andrew C. Screening for metabolic bone disease of prematurity. In: **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**. WB Saunders, 2020. p. 101086.

REAM, Margie A.; LEHWALD, Lenora. Neurologic consequences of preterm birth. **Current neurology and neuroscience reports**, v. 18, p. 1-10, 2018.

ROGERS, Elizabeth E.; HINTZ, Susan R. Early neurodevelopmental outcomes of extremely preterm infants. In: **Seminars in perinatology**. WB Saunders, 2016. p. 497-509.

SADEH, Avi. A brief screening questionnaire for infant sleep problems: validation and findings for an Internet sample. **Pediatrics**, v. 113, n. 6, p. e570-e577, 2004.

SIFFEL, Csaba et al. Global incidence of bronchopulmonary dysplasia among extremely preterm infants: a systematic literature review. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 34, n. 11, p. 1721-1731, 2021.

SCHLIEBER, Marisa; HAN, Jisu. The role of sleep in young children’s development: a review. **The Journal of Genetic Psychology**, v. 182, n. 4, p. 205-217, 2021.

SCHNEIDER, Nora et al. A nutrient formulation affects developmental myelination in term infants: a randomized clinical trial. **Frontiers in Nutrition**, v. 9, p. 823893, 2022.

SHAHIDI, Fereidoon; AMBIGAIPALAN, Priyatharini. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and their health benefits. **Annual review of food science and technology**, v. 9, p. 345-381, 2018.

SKINNER, Alyson Margaret; NARCHI, Hassib. Preterm nutrition and neurodevelopmental outcomes. **World Journal of Methodology**, v. 11, n. 6, p. 278, 2021.

STANGENES, Kristine M. et al. Prenatal and neonatal factors predicting sleep problems in children born extremely preterm or with extremely low birthweight. **Frontiers in Pediatrics**, v. 6, p. 178, 2018.

TORCHIN, Héloïse; MORGAN, Andreï S.; ANCEL, Pierre-Yves. International comparisons of neurodevelopmental outcomes in infants born very preterm. In: **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**. WB Saunders, 2020. p. 101109.

VISSER, Simone SM et al. The relationship between preterm birth and sleep in children at school age: a systematic review. **Sleep Medicine Reviews**, v. 57, p. 101447, 2021.

WALANI, Salimah R. Global burden of preterm birth. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 150, n. 1, p. 31-33, 2020.

WIELEK, Tomasz et al. On the development of sleep states in the first weeks of life. **PLoS one**, v. 14, n. 10, p. e0224521, 2019.

WILLIAMSON, Ariel A. et al. Child sleep behaviors and sleep problems from infancy to school-age. **Sleep Medicine**, v. 63, p. 5-8, 2019.

WHO - World Health Organization. Recomendações da OMS sobre cuidados maternos e neonatais para uma experiência pós-natal positiva: sumário executivo. Disponível em: <<https://www.who.int/pt/publications/i/item/9789240044074>>. Acesso em 20 set. 2023.

WHO - World Health Organization. Preterm Birth. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>>. Acesso em 29 jul. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. **WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development**. World Health Organization, 2006.

YIALLOUROU, Stephanie R. et al. Being born too small and too early may alter sleep in childhood. **Sleep**, v. 41, n. 2, p. zsx193, 2018.

ZHAO, Mingxia et al. The effects of dietary nutrition on sleep and sleep disorders. **Mediators of inflammation**, v. 2020, 2020.

## APÊNDICES

## **APÊNDICE A**

Termo de consentimento livre e esclarecido - TCLE

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**  
**Conforme Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde**



Eu, \_\_\_\_\_, responsável pelo menor \_\_\_\_\_, concordo em participar do estudo “Associação entre uso de DHA e padrão de sono em crianças nascidas prematuras e muito prematuras: Estudo ROP”, sob coordenação do Prof. Dr. Marco F. Mastroeni/UNIVILLE e da Médica Giovanna Rando Barion, no período de março de 2022 a julho de 2024, na Maternidade Darcy Vargas de Joinville, SC. O objetivo deste estudo é avaliar o efeito da suplementação de DHA fornecido nos primeiros meses de vida na qualidade de sono na primeira infância. Declaro que os pesquisadores me informaram sobre a utilização dos formulários para a coleta dos dados, e que não haverá custo financeiro para mim em nenhum momento do estudo. Estou ciente sobre os dados que serão coletados sobre mim e meu filho(a) e que serão utilizados exclusivamente neste estudo. Os dados sobre mim e meu filho(a) incluem nome, estado civil, renda familiar, escolaridade, trabalho, número de gestações, de abortos e de filhos biológicos, sexo, UBS que frequenta, peso, estatura e prática alimentar. No momento da entrevista receberei o formulário para preenchimento dos dados sobre o sono de meu filho(a) (BISQ), os quais inclui parentesco do entrevistado, ordem de nascimento da criança, local onde dorme, posição que dorme maior parte das vezes, quanto tempo dorme durante a noite, quanto tempo dorme durante o dia, quantas vezes acorda à noite, quanto tempo permanece acordado das 22:00 h às 6:00 h, quanto tempo leva para adormecer, como adormece, qual horário adormece, e se eu considero o sono do meu filho (a) um problema.

Estou ciente que não receberei nenhum tipo de remuneração sobre as informações citadas e que fornecerei os dados de forma gratuita. Caso meu filho(a) seja diagnosticado com baixa qualidade do sono, serei encaminhada para a pediatra da UBS preferencialmente próxima a minha residência para acompanhamento. As informações obtidas neste estudo contribuirão para o desenvolvimento de políticas públicas de saúde voltadas à prevenção da baixa qualidade do sono em crianças na primeira infância, e permitirão melhorar a qualidade de vida da criança ao longo de seu desenvolvimento. Declaro que fui esclarecida quanto a entrevista a ser realizada e estou ciente de que esta pesquisa apresenta risco mínimo à integridade física/moral minha e de meu filho(a). Em qualquer momento poderei interromper minha participação ou solicitar maiores esclarecimentos sobre o desenvolvimento das atividades e serei prontamente atendida pelos pesquisadores responsáveis. Para outras informações ou esclarecimentos devo entrar em contato com Marco ou Giovanna pelos números: 47 99978-2590 (Marco) ou 47 99648-7213 (Giovanna). Para reclamações, devo entrar em contato com o Programa de Mestrado em Saúde e Meio Ambiente/Univille: 47 3461-9152.

Em caso de dúvida quanto aos meus direitos, devo entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Regional Hans Dieter Schmidt. Endereço: Rua Xavier Arp Paulo, s/n10, CEP 89.227-680 - Joinville/ SC. Telefone: (47) 3461- 5500 ou 3461-5526 ou E-mail: cephrhds@gmail.com

Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ , Joinville, SC.

Nome do responsável pelo paciente (letra legível): \_\_\_\_\_

Assinatura do responsável pelo paciente: \_\_\_\_\_

Pesquisadores responsáveis: \_\_\_\_\_

Dra. Giovanna Rando Barion CRM-SC 20.097; Prof. Marco F. Mastroeni CRBio-03 17.172 03D

## **APÊNDICE B**

Formulário para registro dos dados



Código: \_\_\_\_\_ Entrevistador: \_\_\_\_\_ Hora: \_\_\_\_\_ Data da entrevista: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

<b>A. Características gerais da mãe</b>		<b>RA Mãe:</b>
1. Nome:		
2. Endereço completo (e-mail, Facebook): Telefones:		
3. Contato de referência 1 (grau de parentesco): Nome: _____ Telefones: _____		
4. Contato de referência 2 (grau de parentesco): Nome: _____ Telefones: _____		
5. Estado civil: (0) casada/união consensual (1) outro		_
7. Anos de estudo (Incluir supletivo)		_ _
8. Continua estudando? (0) sim Período do dia: _____ (1) não		_
9. Trabalha? (0) não (1) sim Período do dia: _____		_
10. Trabalha fora de casa? (0) não (1) sim		_
11. Renda FAMILIAR mensal em reais (Caso existam, incluir auxílios do governo)		

<b>B. Dados biológicos da mãe</b>		
12. Número TOTAL de gestações (incluindo a atual)		_ _
13. Número de abortos		_ _
14. Número TOTAL de filhos BIOLÓGICOS vivos (de sangue), incluindo o atual		_ _
15. Este é o seu filho de número		_

<b>C. Características gerais da CRIANÇA</b>		<b>RA-Criança:</b>
16. Nome completo:		
17. Sexo: (0) Masculino (1) Feminino		_
18. UBS que frequenta:		
19. Peso (kg):		_ _ _ , _
20. Estatura (cm):		_ _ _ _ , _

<b>D. Dados sobre a PRÁTICA ALIMENTAR após a alta hospitalar</b>		
21. DIAS aleitamento materno EXCLUSIVO (SOMENTE NO PEITO OU ORDENHADO)		
22. DIAS aleitamento materno NÃO EXCLUSIVO + FÓRMULA		
23. DIAS SOMENTE FÓRMULA		
24. DIAS NÃO EXCLUSIVO E COMIDA		
25. DIAS TOTAL prática alimentar (EXCLUSIVO + NÃO EXCLUSIVO + ARTIFICIAL)		
Observação:		

## **ANEXOS**

## **ANEXO A**

Breve questionário sobre o sono na infância

**E. BREVE QUESTIONÁRIO SOBRE O SONO NA INFÂNCIA (BQSI) – Referente aos últimos sete dias**

01. Nome:	RA-criança:
02. Sexo: (0) Masculino (1) Feminino	
<b>Por favor, marque apenas uma opção quando você responder às questões que apresentam mais de uma opção de resposta!</b>	
03. Parentesco do entrevistado: (0) Mãe (1) Pai (2) Avó/Avô (3) Outro _____	
04. Ordem de nascimento da criança: (0) Mais velho (1) Do meio (2) Mais novo	
05. Na hora e dormir, seu filho dorme: (0) Berço em um quarto separado (1) Berço no quarto dos pais (2) Na cama dos pais (3) Berço no quarto com irmãos (4) Outro _____	
06. Em que posição seu filho(a) dorme na maior parte das vezes? (0) De costas (1) De lado (2) Barriga para baixo	
07. Quanto tempo seu filho(a) passa dormindo durante a NOITE (entre 19h e 7h)?	h    min
08. Quanto tempo seu filho(a) passa dormindo durante o DIA (entre 7h e 19h)?	h    min
09. Em média, quantas vezes seu filho(a) acorda por noite?	vezes
10. Entre 22h e 6h da manhã, quanto tempo seu filho permanece acordado(a)?	h    min
11. Quanto tempo você leva para fazer seu filho(a) adormecer à noite?	h    min
12. Como seu filho(a) adormece? (0) Sozinho na sua cama (da criança) (1) Sendo embalado (2) No colo (3) Sendo alimentado (4) Na cama perto dos pais	
13. Que horas normalmente seu filho(a) adormece à noite?	h    min
14. Você considera o sono de seu filho(a) um problema? (0) Não considera um problema (1) Um problema pouco grave (2) Um problema muito grave	

