

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS CHAPECÓ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOMÉDICAS
MESTRADO EM CIÊNCIAS BIOMÉDICAS**

MICHELE BREANSINI PRADO

**EFEITO DO CONCEITO NEUROEVOLUTIVO BOBATH NOS
MARCADORES INFLAMATÓRIOS, FATOR NEUOTRÓFICO DERIVADO DO
CÉREBRO, COMPONENTES DA SINALIZAÇÃO PURINÉRGICA E FUNÇÃO
NEUROLÓGICA DE BEBÊS NASCIDOS PREMATUROS**

**CHAPECÓ – SC
2026**

MICHELE BREANSINI PRADO

**EFEITO DO CONCEITO NEUROEVOLUTIVO BOBATH NOS
MARCADORES INFLAMATÓRIOS, FATOR NEUOTRÓFICO DERIVADO DO
CÉREBRO, COMPONENTES DA SINALIZAÇÃO PURINÉRGICA E FUNÇÃO
NEUROLÓGICA DE BEBÊS NASCIDOS PREMATUROS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Biomédicas da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Biomédicas.

Orientadora: Prof^a. Dra. Andreia Machado Cardoso
Coorientadora: Profa. Sarah Franco Vieira de Oliveira Maciel

CHAPECÓ – SC
2026

Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS

Prado, Michele Breansini

Efeitos do Conceito Neuroevolutivo Bobath nos marcadores inflamatórios, fator neurotrófico derivado do cérebro, componentes da sinalização purinérgica e função neurológica de bebês nascidos prematuros. / Michele Breansini Prado. -- 2026.

174 f.:il.

Orientadora: Dra Andreia Machado Cardoso

Co-orientadora: Dra Sarah Franco Vieira de Oliveira Maciel

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal da Fronteira Sul, Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas, Chapecó, SC, 2026.

I. Cardoso, Andreia Machado, orient. II. Maciel, Sarah Franco Vieira de Oliveira, co-orient. III. Universidade Federal da Fronteira Sul. IV. Título.

MICHELE BREANSINI PRADO

**EFEITO DO CONCEITO NEUROEVOLUTIVO BOBATH NOS
MARCADORES INFLAMATÓRIOS, FATOR NEUOTRÓFICO DERIVADO DO
CÉREBRO, COMPONENTES DA SINALIZAÇÃO PURINÉRGICA E FUNÇÃO
NEUROLÓGICA DE BEBÊS NASCIDOS PREMATUROS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Biomédicas da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Biomédicas.

Este trabalho foi definido e APROVADO pela banca em 06/08/2026.

BANCA EXAMINADORA



Documento assinado digitalmente
ANDREIA MACHADO CARDOSO
Data: 04/09/2026 09:58:06-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof.^a Dr.^a Andréia Machado Cardoso – UFFS
Orientadora



Documento assinado digitalmente
JOSSIMARA POLETTINI
Data: 11/09/2026 13:13:40-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof.^a Dr.^a Jossimara Poletini – UFFS
Avaliadora



Documento assinado digitalmente
ALINE MANICA
Data: 04/09/2026 12:57:40-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof.^a Dr.^a Aline Mânica – Unochapecó
Avaliadora

Dedico este estudo aos pacientes e seus pais, que permitiram
e foram fundamentais para a execução desta pesquisa.

AGRADECIMENTOS

Concluir esta etapa representa muito mais do que a finalização de uma dissertação. É a concretização de um sonho construído com dedicação, aprendizado, desafios e inúmeras pessoas que estiveram ao meu lado ao longo dessa caminhada.

Primeiramente, agradeço a Deus, por me conceder saúde, força, sabedoria e serenidade para enfrentar cada desafio e por me permitir chegar até aqui.

À minha orientadora Prof.^a Dr.^a Andréia, expresso minha profunda gratidão pela confiança, pelos ensinamentos, pela dedicação e por todo o suporte oferecido durante o desenvolvimento desta pesquisa. Sua orientação foi fundamental para meu crescimento científico e profissional.

À minha coorientadora Prof.^a Dr.^a Sarah, expresso minha sincera gratidão pelo apoio constante, pelas valiosas contribuições científicas, pela disponibilidade e pelas orientações que enriqueceram este trabalho. Sua dedicação e incentivo foram essenciais para o desenvolvimento desta pesquisa.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação da UFFS, agradeço pelos conhecimentos compartilhados, pelas contribuições, por todo o incentivo à pesquisa e à formação acadêmica.

Às famílias e aos bebês que participaram deste estudo, meu sincero agradecimento pela confiança, disponibilidade e colaboração. Sem a participação de cada um de vocês, este trabalho não teria sido possível.

À Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Estado de Santa Catarina (FAPESC), expresso minha sincera gratidão pelo apoio financeiro concedido por meio da bolsa de mestrado e pelo fomento à realização desta pesquisa. Esse investimento foi fundamental para o desenvolvimento deste trabalho e para minha formação como pesquisadora.

À laboratorista Dr.^a Filomena, meu profundo agradecimento por toda a assistência prestada durante as etapas laboratoriais desta pesquisa. Sua competência, paciência e disponibilidade foram fundamentais durante toda análise das amostras, contribuindo significativamente para a qualidade e confiabilidade dos resultados obtidos.

À técnica de enfermagem Elizabete, expresso minha sincera gratidão pelo cuidado, dedicação e profissionalismo demonstrados durante todas as etapas da coleta de dados com cada bebê. Sua disponibilidade, sensibilidade e

comprometimento foram fundamentais para proporcionar segurança e acolhimento aos bebês e suas famílias, contribuindo de forma significativa para a realização desta pesquisa. Muito obrigada por toda a parceria e colaboração.

Às acadêmicas do Curso de Medicina da UFFS Glicia e Andressa que contribuíram de forma voluntária e dedicada para o desenvolvimento deste trabalho. A participação de vocês foi fundamental no auxílio aos processamentos laboratoriais, na organização das análises e no apoio à construção do Manuscrito 1. A disponibilidade, o comprometimento e a colaboração demonstrados ao longo dessa trajetória foram essenciais para a concretização desta pesquisa. Muito obrigada por compartilharem seu tempo, conhecimento e entusiasmo científico, contribuindo significativamente para a qualidade deste estudo.

Ao meu marido Eduardo, minha mais profunda gratidão pelo amor, companheirismo, incentivo e apoio incondicional em todos os momentos desta caminhada. Obrigada por acreditar em mim, compreender minhas ausências, celebrar cada conquista e ser meu porto seguro nos dias de desafios. Esta conquista também é sua.

À minha família, meu porto seguro, agradeço pelo amor incondicional, pelo apoio constante, pela compreensão nos momentos de ausência e por acreditarem em mim, mesmo quando os desafios pareciam maiores do que minhas forças.

Aos meus amigos, colegas de mestrado e a todas as pessoas que fizeram parte desta trajetória, obrigada pelas palavras de incentivo, pelas trocas de experiências e por tornarem esta caminhada mais leve.

Por fim, agradeço a todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho e para minha formação como pesquisadora e fisioterapeuta. Levo comigo não apenas os resultados desta pesquisa, mas também todo o aprendizado, amadurecimento e crescimento pessoal proporcionados por esta jornada.

Meu sincero muito obrigada.

“É uma maneira completamente nova de pensar, observar e interpretar o que o paciente está fazendo. O terapeuta deve, então, ajustar-se aos moldes da técnica para ver e perceber o que é necessário e possível para que ele possa ser funcional. Nós não ensinamos o movimento, nós o tornamos possível.” (Bobath; Bobath, 1984).

RESUMO

A prematuridade constitui importante problema de saúde pública, associada a maior risco de alterações neurológicas, motoras e funcionais ao longo do desenvolvimento infantil. Bebês prematuros apresentam maior vulnerabilidade à neuroinflamação e à imaturidade do sistema nervoso central (SNC), impactando negativamente a maturação cerebral. Nesse contexto, o acompanhamento precoce aliado à intervenção terapêutica adequada torna-se essencial. O Conceito Neuroevolutivo Bobath é amplamente utilizado na fisioterapia pediátrica para favorecer o desenvolvimento motor e funcional, contudo, seus efeitos sobre marcadores biológicos e sua interface com a função neurológica em prematuros ainda são pouco explorados. O objetivo foi analisar os efeitos do Conceito Neuroevolutivo Bobath sobre marcadores inflamatórios, fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), componentes da sinalização purinérgica e função neurológica em bebês prematuros. Este trabalho foi estruturado em dois manuscritos metodológicos. O **Manuscrito 1** corresponde a uma revisão da literatura abordando a relação entre inflamação, sinalização purinérgica e neurodesenvolvimento na prematuridade, destacando a liberação de ATP extracelular, ativação do receptor P2X7, deficiência de ácidos graxos essenciais, aumento de citocinas pró-inflamatórias e redução da via adenosinérgica mediada pelo receptor A2A, associadas a prejuízos na mielinização e conectividade neural. O **Manuscrito 2** consiste em estudo piloto, prospectivo, de braço único, com delineamento quase experimental pré e pós-teste, realizado com 18 bebês prematuros com até 18 meses de idade. A função neurológica foi avaliada por meio do Exame Neurológico Infantil de Hammersmith (HINE) e amostras sanguíneas foram coletadas antes e após a intervenção para análise de citocinas pró e anti-inflamatórias, BDNF e componentes da sinalização purinérgica. A intervenção baseada no Conceito Neuroevolutivo Bobath foi conduzida ao longo de 12 semanas, com duas sessões semanais de 45 minutos. O período de coletas ocorreu de maio de 2025 a março de 2026. Os dados foram analisados quanto à normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk. As comparações entre os momentos pré e pós-intervenção foram realizadas pelo teste *t* de Student pareado, e as associações entre as variáveis clínicas e laboratoriais foram investigadas pela correlação de Pearson. Adotou-se nível de significância de $p < 0,05$. As análises foram realizadas no software GraphPad Prism. A predominância foi do sexo feminino, idade gestacional média de 31 semanas e idade dos bebês na avaliação inicial de 5 meses. Os resultados demonstraram aumento estatisticamente significativo do escore global do HINE após a intervenção ($p < 0,0001$), acompanhado por melhora significativa em todas as seções avaliadas e resolução completa das assimetrias neuromotoras observadas no período pré-intervenção ($p < 0,0001$). Em relação aos biomarcadores, verificou-se redução significativa da atividade da ADA ($p = 0,0004$) e dos níveis de ATPe ($p = 0,0002$). Adicionalmente, foi identificada uma correlação negativa significativa entre os escores do HINE e os níveis de ATPe ($r = -0,623$; $p = 0,049$), demonstrando que melhores desfechos neurológicos estiveram associados a menores concentrações de ATP extracelular, estabelecendo uma relação entre a recuperação funcional e a modulação da sinalização purinérgica. A intervenção fisioterapêutica precoce baseada no Conceito Neuroevolutivo Bobath promoveu melhora significativa da função neurológica em bebês prematuros, concomitante à redução da atividade da ADA e dos níveis de ATPe. A associação entre a melhora clínica e a modulação desses biomarcadores, especialmente a correlação negativa entre os escores do HINE e os níveis de ATPe, fornece evidências de que a sinalização purinérgica está envolvida

nas adaptações neurobiológicas decorrentes da intervenção precoce. Esses achados ampliam a compreensão dos mecanismos biológicos associados à fisioterapia neuroevolutiva e, de forma inédita, integram desfechos funcionais e biomarcadores moleculares em bebês prematuros, destacando a ADA e o ATPe como potenciais biomarcadores para o monitoramento da resposta terapêutica e abrindo novas perspectivas para pesquisas translacionais na área do neurodesenvolvimento.

Palavras-chave: Prematuridade; Bobath; Marcadores Inflamatórios, Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro, Componentes da Sinalização Purinérgica; Função Neurológica Infantil.

ABSTRACT

Prematurity is a major public health concern and is associated with an increased risk of neurological, motor, and functional impairments throughout child development. Preterm infants are more vulnerable to neuroinflammation and central nervous system (CNS) immaturity, which negatively affects brain maturation. In this context, early follow-up combined with appropriate therapeutic intervention is essential. The Bobath Neurodevelopmental Concept is widely used in pediatric physical therapy to promote motor and functional development; however, its effects on biological markers and their relationship with neurological function in preterm infants remain poorly understood. The aim of this study was to analyze the effects of the Bobath Neurodevelopmental Concept on inflammatory markers, brain-derived neurotrophic factor (BDNF), components of purinergic signaling, and neurological function in preterm infants. This dissertation was structured into two methodological manuscripts. **Manuscript 1** consists of a literature review addressing the relationship between inflammation, purinergic signaling, and neurodevelopment in prematurity, highlighting extracellular ATP release, P2X7 receptor activation, deficiency of essential fatty acids, increased pro-inflammatory cytokine levels, and reduced adenosinergic signaling mediated by the A2A receptor, all of which are associated with impaired myelination and neural connectivity. **Manuscript 2** consists of a prospective, single-arm pilot study with a quasi-experimental pre–post design conducted in 18 preterm infants up to 18 months of age. Neurological function was assessed using the Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE), and blood samples were collected before and after the intervention to analyze pro- and anti-inflammatory cytokines, BDNF, and purinergic system enzymes. The intervention based on the Bobath Neurodevelopmental Concept was carried out over a 12-week period, with two 45-minute sessions per week. Data collection took place from May 2025 to March 2026. Data normality was assessed using the Shapiro–Wilk test. Pre- and post-intervention comparisons were performed using the paired Student's *t*-test, while associations between clinical and laboratory variables were investigated using Pearson's correlation. Statistical significance was set at $p < 0.05$. All analyses were performed using GraphPad Prism software. The majority of participants were female, with a mean gestational age of 31 weeks and a mean age of 5 months at the initial assessment. The results demonstrated a statistically significant increase in the global HINE score following the intervention ($p < 0.0001$), accompanied by significant improvements across all assessed sections and complete resolution of the neuromotor asymmetries observed during the pre-intervention period ($p < 0.0001$). Regarding the biomarkers, a significant reduction in ADA activity ($p = 0.0004$) and extracellular ATP (eATP) levels ($p = 0.0002$) was observed. Additionally, a significant negative correlation was identified between HINE scores and eATP levels ($r = -0.623$; $p = 0.049$), demonstrating that better neurological outcomes were associated with lower extracellular ATP concentrations and establishing a relationship between functional recovery and modulation of purinergic signaling. Early physiotherapeutic intervention based on the Neurodevelopmental Treatment (NDT) Bobath Concept significantly improved neurological function in preterm infants, concomitantly with reductions in ADA activity and eATP levels. The association between clinical improvement and modulation of these biomarkers, particularly the negative correlation between HINE scores and eATP levels, provides evidence that purinergic signaling is involved in the neurobiological adaptations resulting from early intervention. These findings broaden the understanding of the biological mechanisms associated with neurodevelopmental physiotherapy and, for

the first time, integrate functional outcomes and molecular biomarkers in preterm infants, highlighting ADA and eATP as potential biomarkers for monitoring therapeutic response and opening new perspectives for translational research in the field of neurodevelopment. Early physiotherapeutic intervention based on the Neurodevelopmental Bobath Concept promoted significant improvements in neurological function in preterm infants, concomitant with reductions in ADA activity and eATP levels. The association between clinical improvement and the modulation of these biomarkers, particularly the negative correlation between HINE scores and eATP levels, represents an innovative finding and provides evidence that purinergic signaling is involved in the neurobiological mechanisms underlying functional recovery induced by early intervention. To the best of our knowledge, this is the first study to integrate clinical outcomes and molecular biomarkers in preterm infants, strengthening the hypothesis that ADA and, especially, eATP are promising biomarkers for monitoring therapeutic response. These findings expand the current understanding of the biological mechanisms underlying early neuroplasticity and open new perspectives for translational research aimed at developing biomarker-guided therapeutic strategies in the field of neurodevelopment.

Keywords: Prematurity; Bobath; Inflammatory Markers, Brain-Derived Neurotrophic Factor, Purinergic Signaling Components; Infant Neurological Function.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Integração entre estímulo sensório-motor, modulação autonômica e neuroplasticidade em bebês nascidos prematuros: modelo conceitual aplicado ao Conceito Neuroevolutivo Bobath	6
Figura 2 – Fluxograma da Composição da Amostra	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABCD's	Alinhamento; Base de Suporte; Centro de Massa; Dissociação e Simetria
ADP	Adenosina Difosfato
ATP	Adenosina Trifosfato
ATPe	Adenosina Trifosfato Extracelular
AMP	Adenosina Monofosfato
ADO	Adenosina
ADA	Adenosina Deaminase
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BDNF	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
CBA	Cytometric Bead Attay
EDTA	Ácido Etilenodiaminotetracético
ENPPs	Ectonucleotídeo Pirofosfato/Fosfodiesterases
ENDases	Ectonucleotídeo Disfosdiesterases
GMFCS	Escala de Classificação da Função Motora Grossa
HINE	Exame Neurológico Infantil de Hammersmith
IL	Interleucinas
IFN- γ	Interferon Gama
OMS	Organização Mundial da Saúde
nM	Nanômetro
ng/ml	Nanogramas por Milímetro
nmol	Nanomol
PC	Paralisia Cerebral
pg/ml	Picograma por Milímetros
pH	Potencial Hidrogeniônico
PRP	Preparação do Plasma Rico em Plaquetas
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Periférico
SC	Santa Catarina
TCA	Ácido Triclorocético
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF	Fator de Necrose Tumoral

UFFS	Universidade Federal da Fronteira Sul
U	Unidade Internacional
U/mg	Unidade Internacional por Miligrama
μL	Microlitro

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	OBJETIVOS	5
2.1	OBJETIVO GERAL	5
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	5
3	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	6
3.1	PREMATURIDADE.....	7
3.2	ACOMPANHAMENTO DO BEBÊ NASCIDO PREMATURO	10
3.3	EXAME NEUROLÓGICO INFANTIL DE HAMMERSMITH.....	13
3.4	CONCEITO NEUROEVOLUTIVO BOBATH	17
3.5	COMPONENTES DA SINALIZAÇÃO PURINÉRGICA	24
3.6	MARCADORES INFLAMATÓRIOS	26
3.7	FATOR NEUOTRÓFICO DERIVADO DO CÉREBRO	29
4	METODOLOGIA.....	33
4.1	DELINEAMENTO METODOLÓGICO DA REVISÃO DE LITERATURA ...	33
4.1.1	Estratégias de Busca e Fonte dos Dados.....	33
4.1.2	Critérios de Inclusão e Exclusão.....	34
4.1.3	Procedimento de Análise e Integração dos Dados	34
4.2	DELINEAMENTO METODOLÓGICO DO ESTUDO EXPERIMENTAL	35
4.3	CUIDADOS ÉTICOS.....	38
4.3.1	Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	38
4.4	AMOSTRA ESTUDADA.....	38
4.4.1	Recrutamento e Caracterização da Amostra.....	38
4.4.2	Critérios de Inclusão e Exclusão.....	39
4.5	PROCEDIMENTO PARA A COLETA DOS DADOS	40
4.5.1	Coleta e Processamento das Amostras de Sangue.....	40
4.5.2	Parâmetros Analisados	40
4.5.3	Análises Relacionadas aos Componentes da Sinalização Purinérgica	40
4.5.3.1	<i>Ensaio Enzimáticos.....</i>	40
4.5.3.2	<i>Níveis de ATPe</i>	41
4.5.4	Citocinas Pró e Anti-inflamatórias	41
4.5.5	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro	41

4.5.6	Exame Neurológico Infantil de Hammersmith.....	42
4.6	INTERVENÇÕES FISIOTERAPÊUTICAS	44
4.7	ANÁLISES ESTATÍSTICAS	45
5	RESULTADOS	47
5.1.1	Manuscrito 1	47
	ABSTRACT	49
1.	INTRODUCTION	50
2.	PREMATURITY AND NEURODEVELOPMENT	51
3.	NEONATAL SYSTEMIC INFLAMMATION: MECHANISMS AND BIOMARKERS	55
4.	PURINERGIC RECEPTORS AND INFLAMMATION	58
5.	INTERCONNECTIONS BETWEEN PREMATURITY, INFLAMMATION, AND THE PURINERGIC SYSTEM	61
6.	CLINICAL IMPLICATIONS AND THERAPEUTIC PERSPECTIVES	66
7.	CONCLUSION	73
8.	REFERENCES	74
9.	DECLARATION OF GENERATIVE AI AND AI-ASSISTED TECHNOLOGIES IN THE WRITING PROCESS	84
5.1.2	Manuscrito 2.....	85
	RESUMO	85
	ABSTRACT	86
	Graphical Abstract	87
	Introdução	87
	Materiais e Métodos	89
	Intervenções através do Conceito Neuroevolutivo Bobath	90
	Exame Neurológico Infantil de Hammesmith	91
	Enzimas do Sistema Purinérgico	92
	Níveis de ATP Extracelular	93
	Citocinas Pró e Anti-inflamatórias	93
	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro	93
	Análises Estatísticas	93
	Resultados	94
	Caracterização da Amostra	94
	Exame Neurológico Infantil de Hammesmith	94

Enzimas do Sistema Purinérgico	96
Níveis de ATP Extracelular	97
Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro, Citocinas Pró e Anti-Inflamatórias ...	97
Correlação das Variáveis	98
Discussão	99
Conclusão	103
Referências	103
6 CONCLUSÃO	108
REFERÊNCIAS	110
APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	122
ANEXO A – Parecer Consubstanciado do CEP	134

1 INTRODUÇÃO

A prematuridade é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como o nascimento ocorrido antes de 37 semanas completas de gestação ou antes de 259 dias a partir do primeiro dia do último período menstrual (Vogel *et al.*, 2018). Do ponto de vista epidemiológico, essa condição pode ser classificada em prematuridade extrema (menos de 28 semanas), muito prematura (entre 28 e 32 semanas) e prematuridade moderada a tardia (entre 32 e 36 semanas de gestação), categorias que refletem diferentes graus de imaturidade biológica e risco ao desenvolvimento (Harrison; Goldenberg, 2016; Vogel *et al.*, 2018).

Nesse contexto, a prematuridade consolidou-se como a principal causa de mortalidade neonatal no mundo e a maior causa de mortalidade infantil até os cinco anos de idade. Estudos epidemiológicos recentes estimam que cerca de 13,4 milhões de bebês nasceram prematuramente em 2020, correspondendo a aproximadamente 9,9% de todos os nascimentos mundialmente. Esses dados demonstram que, apesar dos avanços em cuidados neonatais, as taxas de prematuridade não apresentaram redução significativa na última década (Bradley *et al.*, 2025). Dados recentes evidenciam ainda importantes desigualdades étnico-raciais e socioeconômicas associadas às taxas de prematuridade, como observado nos Estados Unidos, onde, em 2020, a taxa de nascimento prematuro foi de 10,2%, alcançando 13,8% entre mulheres negras, além de representar um custo estimado de 26 bilhões de dólares anuais em cuidados de saúde neonatal (Zierden *et al.*, 2021). No contexto brasileiro, o país apresenta taxas de prematuridade superiores à média global (~11-12%), com estimativas de 340 mil nascimentos prematuros por ano, evidenciando a necessidade de políticas públicas e intervenções perinatais mais eficazes (Victor *et al.*, 2025).

Além do impacto sobre mortalidade, a prematuridade impõe uma expressiva carga de morbidade ao longo do ciclo de vida. Conforme destacado por Harrison e Goldenberg 2016, essa carga não se limita a desfechos clínicos objetivos, mas engloba repercussões psicossociais, econômicas e funcionais que afetam não apenas o bebê, mas também a família e a sociedade. Entre os principais fatores associados ao aumento das taxas de parto prematuro destacam-se a desigualdade socioeconômica, questões étnico-raciais, o aumento da idade materna, o uso de tecnologias de reprodução assistida, gestações múltiplas, além do crescimento das taxas de indução pré-termo e cesarianas (Frey *et al.*, 2006; Oliveira *et al.*, 2013).

Como consequência direta dessa condição, bebês nascidos prematuros apresentam maior risco de desfechos adversos ao longo da vida, incluindo paralisia cerebral, déficits cognitivos e de aprendizagem, distúrbios visuais e maior predisposição ao desenvolvimento de doenças crônicas na idade adulta (Harrison; Goldenberg, 2016). Esses riscos são potencializados pela exposição precoce a fatores iatrogênicos inerentes ao cuidado intensivo neonatal, como separação materna prolongada, permanência em incubadoras, ventilação mecânica, uso de fármacos e estímulos sensoriais excessivos, os quais podem interferir negativamente na maturação neurológica (Zerberto; Cortelo; Filho, 2015).

Do ponto de vista funcional, essa população tende a apresentar escores globais mais baixos em instrumentos de avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor. Estudos demonstram que bebês prematuros apresentam desempenho inferior em testes neurológicos padronizados, como o Exame Neurológico Infantil de Hammersmith (HINE), reforçando a necessidade de monitoramento sistemático e intervenção precoce (Cao; Huang, 2022).

Nesse cenário, o HINE destaca-se como uma ferramenta clínica validada, recomendada por diretrizes internacionais para a detecção precoce de paralisia cerebral, mesmo na ausência de achados em exames de neuroimagem, especialmente em bebês com menos de cinco meses de idade. Sua aplicação permite estimar o tipo e a gravidade do comprometimento motor, bem como prever desfechos funcionais, como a capacidade de sentar e andar de forma independente, apresentando elevada validade e confiabilidade clínica (Pietruszewski *et al.*, 2021; Romeo *et al.*, 2020).

Associada à avaliação precoce, a intervenção terapêutica assume papel central na modulação do neurodesenvolvimento de bebês nascidos prematuros. Entre as abordagens amplamente utilizadas na fisioterapia pediátrica, destaca-se o Conceito Neuroevolutivo Bobath, que parte do pressuposto de que o sistema nervoso central possui capacidade de reorganização e aprendizagem a partir de estímulos sensório-motores adequados (Bobath; Bobath, 1984). Essa abordagem direciona-se à facilitação de padrões motores mais eficientes, à inibição de movimentos atípicos e à promoção da funcionalidade, respeitando os princípios do controle motor e da neuroplasticidade (Bobath, 1984; Mancini *et al.*, 2002; Pagnussat *et al.*, 2013).

Apesar de sua ampla aplicação clínica e dos benefícios já descritos sobre o desempenho motor e funcional, observa-se que os efeitos do Conceito Neuroevolutivo

Bobath sobre mecanismos biológicos subjacentes ao neurodesenvolvimento ainda permanecem inexplorados. Evidências recentes apontam que bebês prematuros apresentam um sistema imunológico imaturo e desregulado, com predomínio de respostas pró-inflamatórias, liberação exacerbada de citocinas e menor eficiência de mecanismos imunorregulatórios, fatores que podem contribuir para a neuroinflamação e para prejuízos na maturação do sistema nervoso central (Humberg *et al.*, 2020; Kuban *et al.*, 2017).

Paralelamente, a sinalização purinérgica tem emergido como um importante modulador das respostas inflamatórias e da comunicação celular no sistema nervoso. Alterações nesse sistema, caracterizadas pelo aumento da liberação extracelular de adenosina trifosfato (ATP), com efeito pró-inflamatório e redução da ação da adenosina, de perfil anti-inflamatório, têm sido associadas a diversos processos patológicos, incluindo aqueles relacionados à prematuridade (Cardoso *et al.*, 2021). Esses mecanismos tornam-se particularmente relevantes quando analisados em conjunto com enzimas reguladoras, como a adenosina desaminase (ADA), expressa em linfócitos, cuja atividade reflete o equilíbrio entre inflamação e imunorregulação.

Adicionalmente, a modulação da resposta inflamatória, intervenções baseadas em estímulos motores também podem favorecer processos de neuroplasticidade mediados pelo fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). Esse neurotrofina desempenha papel fundamental na sobrevivência neuronal, na diferenciação e na plasticidade sináptica, contribuindo para o desenvolvimento e a maturação de circuitos motores e cognitivos. Alterações em seus níveis têm sido associadas tanto a processos inflamatórios quanto a intervenções terapêuticas baseadas em estímulos motores e ambientais (Petti; Lang; Woo, 2005).

Apesar dos avanços na compreensão dos mecanismos envolvidos no neurodesenvolvimento de bebês prematuros e dos benefícios atribuídos às intervenções fisioterapêuticas precoces, permanece uma importante lacuna na literatura quanto à investigação integrada de desfechos clínicos e biomarcadores associados à resposta terapêutica. Até o momento, não foram identificados estudos que tenham avaliado simultaneamente a função neurológica, marcadores inflamatórios, componentes da sinalização purinérgica e o BDNF em bebês nascidos prematuros submetidos a uma intervenção baseada no Conceito Neuroevolutivo Bobath. Nesse contexto, o presente estudo apresenta caráter inovador ao integrar a avaliação neurológica por meio do HINE, instrumento amplamente validado e

reconhecido internacionalmente para a avaliação neurológica de bebês, com a análise de marcadores biológicos relacionados à neuroinflamação, neuroplasticidade e sinalização purinérgica. Essa abordagem multidimensional confere maior robustez à investigação, ao possibilitar que as mudanças clínicas observadas sejam analisadas em conjunto com potenciais mecanismos biológicos subjacentes à intervenção, conferindo maior relevância científica ao estudo e contribuindo para o fortalecimento das evidências que sustentam a intervenção fisioterapêutica precoce em bebês prematuros.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar o efeito do Conceito Neuroevolutivo Bobath nos marcadores inflamatórios, BDNF, componentes da sinalização purinérgica e função neurológica de bebês nascidos prematuros.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Avaliar a função neurológica infantil pré e pós-intervenção de bebês nascidos prematuros;
- b) Avaliar a atividade das enzimas linfocitárias envolvidas na sinalização purinérgica, relacionadas ao metabolismo de ATP, ADP e AMP, bem como a ADA e os níveis de ATPe, nos períodos pré e pós-intervenção em bebês nascidos prematuros;
- c) Mensurar a concentração dos marcadores inflamatórios IL-10, IL-4, IL-6, IL-2, TNF e IFN- γ pré e pós-intervenção de bebês nascidos prematuros;
- d) Analisar o BDNF pré e pós-intervenção de bebês nascidos prematuros;
- e) Correlacionar o perfil dos mediadores imuno-inflamatórios, BDNF, componentes da sinalização purinérgica e a função neurológica infantil de bebês nascidos prematuros pré e pós-intervenção;
- f) Compreender sobre a relação entre prematuridade, inflamação sistêmica neonatal e o papel do sistema purinérgico no neurodesenvolvimento.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Ao longo desta dissertação foi construída uma sequência lógica que integra os conhecimentos apresentados na revisão da literatura com a investigação experimental desenvolvida. A Figura 1 sintetiza e integra os principais processos biológicos envolvidos no desenvolvimento neurológico de bebês nascidos prematuros e os potenciais mecanismos de ação do Conceito Neuroevolutivo Bobath. Considerando que a prematuridade está associada à imaturidade do sistema nervoso central, à desregulação da resposta inflamatória e a alterações nos mecanismos de neuroplasticidade, propõe-se que o estímulo sensorio-motor promovido pelo manuseio terapêutico seja capaz de desencadear respostas neurofisiológicas desde a ativação de mecanorreceptores periféricos até a modulação do sistema nervoso autônomo, especialmente por meio da via vagal. Essa integração pode influenciar mecanismos relacionados à sinalização purinérgica, à resposta inflamatória e aos processos de plasticidade neuronal, envolvendo biomarcadores como ATP extracelular (ATPe), adenosina desaminase (ADA), citocinas inflamatórias e fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). Em conjunto, esses eventos podem contribuir para a organização funcional do sistema nervoso em um período de elevada plasticidade cerebral, refletindo-se no desenvolvimento neurológico e motor, avaliado por instrumentos padronizados, como o Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE). Dessa forma, o modelo apresentado reúne os principais eixos teóricos explorados ao longo desta dissertação e ilustra as possíveis interações entre a intervenção fisioterapêutica precoce, os mecanismos biológicos e os desfechos funcionais investigados, constituindo a base conceitual para as hipóteses testadas neste estudo.

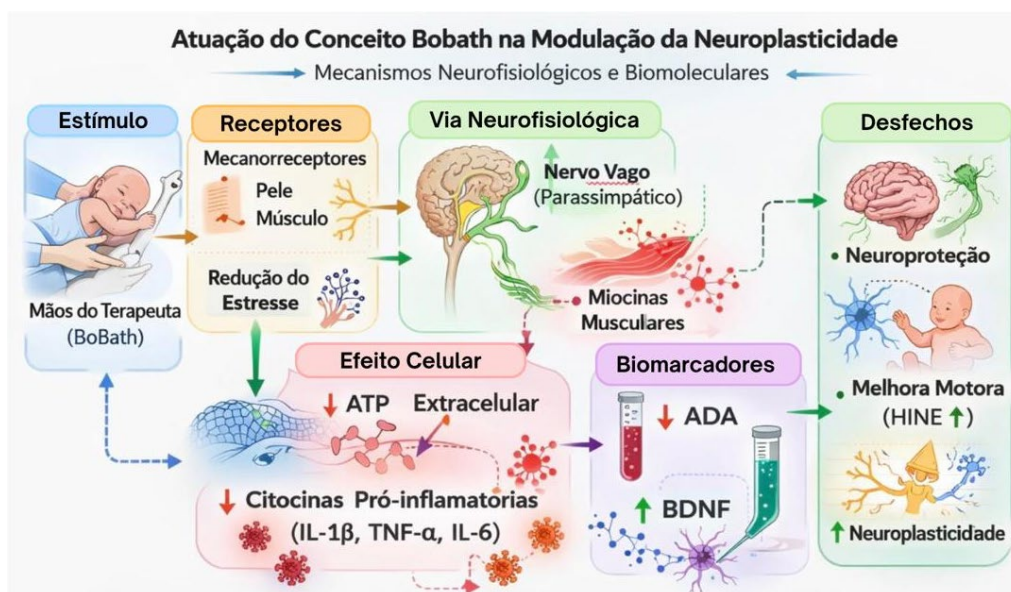


Figura 1 - Integração entre estímulo sensório-motor, modulação autonômica e neuroplasticidade em bebês nascidos prematuros: modelo conceitual aplicado ao Conceito Neuroevolutivo Bobath – O manuseio terapêutico baseado no Conceito Neuroevolutivo Bobath atua como estímulo sensório-motor capaz de ativar mecanorreceptores periféricos e modular o sistema nervoso autônomo via nervo vago. Esse processo pode influenciar a sinalização purinérgica e a resposta inflamatória, reduzindo ATP extracelular e citocinas pró-inflamatórias, refletindo-se na diminuição da ADA, níveis de ATPe e aumento do BDNF. Como consequência, observa-se potencial efeito neuroprotetor e melhora do desempenho motor avaliado pelo HINE. **Fonte:** Elaborado pelos autores, com base no Biorender, 2026.

3.1 PREMATURIDADE

O nascimento (ou seja, o nascimento antes de 37 semanas de gestacionais) representa um grande problema de saúde global com uma prevalência de 11% em todo o mundo (Chawanpaiboon *et al.*, 2019; Howson *et al.*, 2013). Cerca de 10% das gestações envolvem parto prematuro e sua incidência está aumentando nos países desenvolvidos (Blencowe *et al.*, 2012; Vogel *et al.*, 2018).

Na Valônia (região meridional da Bélgica), por exemplo, em 2022, 8% dos nascimentos foram prematuros (< 37 semanas de gestacionais), incluindo 1% de prematuridade precoce (< 32 semanas de gestacionais) e extrema (< 28 semanas de gestacionais) (Schinz *et al.*, 2023; Warnier *et al.*, 2024). As complicações relacionadas ao parto prematuro configuram-se como a principal causa de morte em crianças menores de cinco anos, sendo responsáveis por cerca de 1 milhão de óbitos neonatais anuais, com impacto expressivo na mortalidade neonatal e na carga global de doença. Apesar dos avanços em políticas globais e maior visibilidade do tema na última década, as taxas globais de prematuridade permaneceram praticamente

inalteradas entre 2010 e 2020, evidenciando estagnação na prevenção e no enfrentamento do problema (World Health Organization, 2023).

Além da elevada mortalidade, a prematuridade está associada a repercussões em longo prazo, incluindo déficits no neurodesenvolvimento, alterações respiratórias e maior risco de incapacidades ao longo da vida, impactando indivíduos, famílias e sistemas de saúde Eves *et al.*, 2021; Wolke *et al.*, 2019). Esse risco aumenta com a idade gestacional precoce ou menor peso ao nascer (D'Onofrio *et al.*, 2013; Nosarti *et al.*, 2012; Saigal; Doyle, 2008). O World Health Organization 2023 destaca ainda a necessidade de fortalecer os sistemas de informação, qualificar o cuidado pré-natal, o parto e a assistência ao recém-nascido pequeno e doente, bem como integrar ações intersectoriais alinhadas aos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável, visando reduzir a carga da prematuridade e promover melhores desfechos ao longo do curso de vida.

A prematuridade afeta cerca de 1 em cada 10 pessoas em todo o mundo. Na Valônia (região meridional da Bélgica), por exemplo, em 2022, 8% dos nascimentos foram prematuros (< 37 semanas de gestacionais), incluindo 1% de prematuridade moderada (< 32 semanas de gestacionais) e extrema (< 28 semanas de gestacionais) (Schinz *et al.*, 2023; Warnier *et al.*, 2024). Está associado a um risco maior de efeitos adversos a longo prazo, especialmente déficits neurocognitivos duradouros (Eves *et al.*, 2021; Wolke *et al.*, 2019). Esse risco aumenta com a idade gestacional precoce ou menor peso ao nascer (D'Onofrio *et al.*, 2013; Nosarti *et al.*, 2012; Saigal; Doyle, 2008).

Os cérebros de recém-nascidos prematuros são particularmente vulneráveis a eventos adversos relacionados ao parto prematuro, como hipóxia-isquemia, neuroinflamação, hemorragia cerebral e/ou estresse perinatal, que podem causar desenvolvimento cerebral inadequado. Esse desenvolvimento cerebral aberrante persistente é, por exemplo, demonstrado por achados de estrutura e função cerebral alteradas durante a infância, adolescência e início da idade adulta (Back *et al.*, 2002; Hasle *et al.*, 2019; Hedderich *et al.*, 2020; McClendon *et al.*, 2017).

O único estudo de imagem molecular de neurotransmissão na pré-maturação humana até agora, um estudo em adultos nascidos prematuros, encontrou uma redução na síntese e armazenamento de dopamina estriatal associado à lesão cerebral perinatal (Froudish-Walsh *et al.*, 2017). Esses resultados sugerem que a neurotransmissão dopaminérgica pode ser alterada na prematuridade humana. Como

o sistema dopaminérgico é um fator importante para o funcionamento e desempenho cognitivo individual, desvios de um nível ideal podem levar a déficits cognitivos, a neurotransmissão dopaminérgica alterada induzida pela prematuridade pode estar associada a deficiências neurocognitivas em indivíduos prematuros (Cools *et al.*, 2008).

A prematuridade é a principal causa de mortalidade neonatal e continua associada a um risco aumentado de mortalidade e morbidade (especialmente respiratória e neurológica) na infância, constituindo uma grande questão de saúde pública. Os confinamentos associados à epidemia de COVID-19 foram associados a uma redução na natalidade, mas também na prematuridade. A causa é certamente multifatorial: redução do trabalho pesado e do deslocamento, redução da circulação de vírus comuns e da poluição do ar (Warnier *et al.*, 2024).

Bebês nascidos muito prematuros (nascidos < 32 semanas) correm maior risco de desenvolver déficits motores em comparação com seus pares nascidos a termo. Aproximadamente 4% dos bebês nascidos muito prematuros desenvolvem Paralisia Cerebral (PC) mais tarde na infância, enquanto déficits motores leves a moderados ocorrem em outros 40% a 50% das crianças (George *et al.*, 2021; Howard *et al.*, 2023).

Estudos sobre a identificação precoce de déficits motores em bebês com diferentes idades gestacionais ao nascer, de bebês nascidos muito prematuros a bebês nascidos moderados a prematuros tardios, concentraram-se principalmente na avaliação de anormalidades cerebrais usando ultrassom craniano ou ressonância nuclear magnética (George *et al.*, 2018; Ricci *et al.*, 2008).

A associação frequente com sequelas, como PC, déficits sensoriais e deficiência intelectual destaca a necessidade de identificação precoce de bebês com o maior risco para um resultado adverso do neurodesenvolvimento ou para aqueles que podem não desenvolver grandes sequelas do neurodesenvolvimento, mas ainda podem mostrar trajetórias precoces do neurodesenvolvimento sutilmente diferentes (Younge; Goldstein; Cotten, 2017; Romeo *et al.*, 2016; Spittle *et al.*, 2018).

O desenvolvimento neurológico de bebês nascidos prematuros durante os primeiros meses de vida tem sido amplamente estudado em bebês com lesões cerebrais ou, mais geralmente, com maior risco de desenvolver um resultado atípico (Romeo *et al.*, 2016; Romeo *et al.*, 2020). Bebês nascidos prematuros podem ter problemas de neurodesenvolvimento a longo prazo, principalmente após

encefalopatia hipóxica-isquêmica, leucomalácia periventricular cística e hemorragia intraventricular (Hadders-Algra *et al.*, 2017).

Dessa forma, os desfechos neurológicos adversos associados à prematuridade não podem ser compreendidos isoladamente, uma vez que estão intrinsecamente relacionados a um ambiente inflamatório sistêmico e cerebral persistente. A imaturidade imunológica do recém-nascido prematuro favorece respostas pró-inflamatórias exacerbadas, caracterizadas pelo aumento da liberação de citocinas como Fator de Necrose Tumoral (TNF), Interleucina (IL-1 β) e Interleucina (IL-6), associadas à ativação da microglia e à lesão da substância branca, comprometendo processos essenciais como a mielinização e a conectividade neural (Kuban *et al.*, 2017; Galinsky *et al.*, 2018; Paton *et al.*, 2018).

Nesse cenário, evidências indicam que a inflamação neonatal está intimamente ligada a alterações nos componentes da sinalização purinérgica, uma vez que o aumento da liberação de ATP extracelular em situações de estresse celular e hipóxia atua como potente sinal pró-inflamatório, amplificando a resposta imune, enquanto a redução da via adenosinérgica compromete mecanismos regulatórios e anti-inflamatórios (Burnstock; Arnett; Orriss, 2013). Assim, o desequilíbrio entre os eixos inflamatório e purinérgico emerge como um mecanismo central na fisiopatologia da prematuridade, estabelecendo a base teórica para a compreensão dos marcadores inflamatórios e dos componentes da sinalização purinérgica como alvos relevantes na investigação do neurodesenvolvimento e das intervenções terapêuticas precoces.

3.2 ACOMPANHAMENTO DO BEBÊ NASCIDO PREMATURO

O prognóstico do neurodesenvolvimento é influenciado por muitos fatores, incluindo sexo, origem étnica, hipotrofia, morbidade neonatal (displasia broncopulmonar, sepse, enterocolite), mas também fatores ambientais (socioeconômicos, educação parental). Estes são cada vez mais destacados como determinantes do prognóstico a longo prazo e devem ser incluídos no estabelecimento do perfil de vulnerabilidade (Linsell *et al.*, 2015; McGowan; Vohr, 2019).

Em combinação com a otimização dos cuidados gerais, os programas de cuidados de desenvolvimento demonstraram benefícios na estabilidade fisiológica imediata, no ganho de peso, na duração da estadia em neonatologia e no neurodesenvolvimento a curto e médio prazo. Esses programas visam proteger os

bebês prematuros de estímulos sensoriais inadequados, alterando o ambiente das unidades de terapia intensiva neonatal e a organização dos cuidados, a fim de respeitar o ritmo de sono e a tolerância ao cuidado da criança (Warnier *et al.*, 2024).

O envolvimento ativo dos pais no cuidado (visitas 24 horas por dia, contato pele a pele, participação nos cuidados) traz benefícios no desenvolvimento da criança, no estabelecimento do vínculo pai-filho e no estado emocional dos pais (Soleimani *et al.*, 2020).

Diferentes abordagens terapêuticas também preconizam um enriquecimento sensorial adaptado (música, canto, leitura), com possíveis benefícios na estabilidade dos parâmetros fisiológicos, o neurodesenvolvimento da criança e o estresse parental (Carvalho *et al.*, 2019).

Após a saída da neonatologia, atenção especial deve ser dada ao desenvolvimento (motor, cognitivo, linguístico). Na Bélgica por exemplo, o acompanhamento multidisciplinar é oferecido a crianças nascidas menos de 32 semanas gestacionais e/ou menor de 1.500 g. Este programa permite a triagem sistemática de distúrbios do desenvolvimento por até 6 anos, a fim de apoiar as aquisições dessas crianças vulneráveis e lidar com as dificuldades existentes para limitar ao máximo o impacto funcional (Warnier *et al.*, 2024).

No Brasil, o acompanhamento do bebê nascido prematuro é estruturado após a alta hospitalar, com seguimento sistemático e multiprofissional na Atenção Primária à Saúde e, quando necessário, em ambulatórios especializados de recém-nascidos de risco. O acompanhamento envolve monitoramento do crescimento com uso da idade corrigida, avaliação periódica do desenvolvimento, vigilância nutricional, suporte ao aleitamento materno, atualização do calendário vacinal e realização de triagens auditiva e visual. Documentos mais recentes reforçam ainda a importância da estratificação de risco, da continuidade do cuidado em rede e da identificação precoce de sinais de atraso para encaminhamento oportuno às intervenções especializadas, incluindo a fisioterapia, favorecendo a plasticidade neural e melhores desfechos funcionais ao longo da infância, porém ainda sem especificações de instrumentos padronizados (BRASIL, 2023; SBP, 2024).

A avaliação neurológica é uma das ferramentas clínicas mais utilizadas para monitorar o desenvolvimento de bebês nascidos prematuros de deficiências neurológicas (Novak *et al.*, 2017; Romeo *et al.*, 2016). A maioria dos estudos científicos está ligada à avaliação do desenvolvimento global e à aquisição de

habilidades motoras, cognitivas, linguísticas e socioemocionais (Bodeau-Livinec *et al.*, 2013). No entanto, estudos sobre avaliações neurológicas que levam ao diagnóstico precoce são essenciais, permitem o acesso oportuno à intervenção em um período em que os maiores ganhos são possíveis devido à neuroplasticidade (Bosanquet *et al.*, 2013).

O procedimento de acompanhamento de bebês nascidos prematuros, requer uma abordagem ampla para detectar problemas de neurodesenvolvimento precocemente (Cheong *et al.*, 2012). Um dos principais problema que requer detecção precoce é a PC, que está associada a dificuldades de neurodesenvolvimento (Stittle *et al.*, 2015). Uma combinação de métodos mostrou altas taxas de validade preditiva para o diagnóstico precoce de PC, como a ressonância nuclear magnética (RNM), Avaliação Geral Qualitativa de Movimento de Prechtl e o HINE (Byrne *et al.*, 2017; Novak *et al.*, 2017).

Programas de acompanhamento infantil de bebês nascidos prematuros, fornecem orientação para o encaminhamento de bebês para intervenções precoces (Fjortoft *et al.*, 2017; Romeo *et al.*, 2016). Em tais programas, o HINE provou ser bem-sucedido na previsão de funções locomotivas/motoras grossas em pré-termos com um provável diagnóstico de PC, ou em bebês de 3 a 14 meses diagnosticados com encefalopatia hipóxica-isquêmica (Novak *et al.*, 2017). No estudo de Adiguzel e seus colaboradores 2022, identificou-se uma pontuação do HINE de menos 73 aos 6, 9 e 12 meses como um risco para o desenvolvimento de PC. Frisone e seus colaboradores 2002, que descobriram que as pontuações do HINE menores de 64 de 9 a 18 meses de idade em bebês nascidos prematuros eram preditivas de caminhada independente, e as pontuações menores de 52 eram preditivas de sentar de forma independente, mas não caminhar até o ano 2.

Em um estudo posterior de Romeo e seus colaboradores 2008, mostrou que as pontuações do HINE aos 9 e 12 meses caíram acentuadamente com o aumento da gravidade da PC, e todas as crianças com níveis de PC II-V na Escala de Classificação de Função Motora Grossa (GMFCS) tiveram uma pontuação no HINE menor de 64.

Nesse contexto, o acompanhamento longitudinal do bebê nascido prematuro demanda o uso de instrumentos clínicos sensíveis, padronizados e validados, capazes de identificar precocemente alterações neurológicas e subsidiar decisões terapêuticas oportunas. Considerando que bebês prematuros apresentam maior risco

para desfechos adversos do neurodesenvolvimento, como atrasos motores e PC, a avaliação neurológica sistemática torna-se um componente central dos programas de seguimento neonatal (Romeo *et al.*, 2016; Novak *et al.*, 2017).

Evidências demonstram que a detecção precoce de sinais neurológicos atípicos possibilita o encaminhamento imediato para intervenções em um período crítico de maior plasticidade cerebral, potencializando os ganhos funcionais (Bosanquet *et al.*, 2013; Cheong *et al.*, 2012). Nesse cenário, o HINE destaca-se como uma ferramenta clínica amplamente recomendada para o acompanhamento de bebês prematuros, por apresentar elevada validade preditiva, boa reprodutibilidade e capacidade de estratificar o risco para PC e outros distúrbios neuromotores, integrando-se de forma direta e complementar às estratégias de acompanhamento descritas anteriormente (Romeo *et al.*, 2016; Byrne *et al.*, 2017; Novak *et al.*, 2017).

3.3 EXAME NEUROLÓGICO INFANTIL DE HAMMERSMITH

O HINE é um exame neurológico, clínico, prático, padronizado e escalável, usado na vigilância do desenvolvimento neuropsicomotor, para bebês de 2 a 24 meses, com pontuações de otimização publicadas para bebês de diferentes idades, permitindo a identificação de sinais precoces de PC e outros distúrbios neuromotores, enquanto itens individuais são preditivos de resultados motores (Haataja *et al.*, 1999).

O HINE contém três seções, das quais a seção 1, o “exame neurológico”, é quantitativa, contendo 26 itens pontuados de 0 a 3 pontos, e é dividida em cinco categorias: função do nervo craniano, postura, movimentos, tônus e reflexos musculares e reações (Romeo *et al.*, 2016). A pontuação total ou global desta seção varia de 0 a 78 pontos, e quanto menor a pontuação, maior o risco de diagnóstico de PC. As pontuações globais são relatadas como ideais se forem iguais ou superiores a 73 aos 9 a 12 meses de idade, ou iguais ou superiores a 70 e 67 aos 6 e 3 meses, respectivamente (Haataja *et al.*, 1999; Novak *et al.*, 2017). Sugere-se que uma pontuação de corte de 57 pontos a bebês de 3 meses é um dos maiores preditivos importantes para PC, além do número de assimetrias encontradas, sendo 7 o valor preditivo (Hay *et al.*, 2018).

As Seções 2 e 3, ou seja, “marcos motores” e “comportamento”, respectivamente, são qualitativas e fornecem informações adicionais sobre a interpretação do teste (Romeo *et al.*, 2009). O HINE é considerado uma ferramenta

de baixos recursos, após treinamento padronizado, apresentando taxas adequadas de consistência interna e confiabilidade, podendo ser usado por pediatras e fisioterapeutas para a avaliação de crianças com idade entre 2 e 24 meses em risco de PC (Furtado *et al.*, 2024; Hay *et al.*, 2018).

Hay e seus colaboradores 2018, ainda complementam que o HINE compreende também uma pontuação de assimetrias para qualificar o número no exame que são diferentes nos lados direito e esquerdo. Tão logo, o uso de limiares e escores de otimização são essenciais para sua aplicação clínica. Observa-se que os escores de assimetrias aumentam a utilidade do HINE na diferenciação de formas mais suaves de comprometimento no desenvolvimento. Além de fornecer também, uma categorização útil das características topográficas da PC na primeira infância (Romeo *et al.*, 2020). Por sua vez, as pontuações de assimetrias fornecem uma medida útil de comprometimento diferencial, especialmente em conjuntos com protocolos padronizados de exames de neuroimagem (Furtado *et al.*, 2024).

A observação atual demonstra que os escores de assimetria aumentam a utilidade do HINE na diferenciação de formas mais leves de PC do desenvolvimento típico (Hay *et al.*, 2018). A pontuação de assimetria também pode fornecer uma categorização útil das características topográficas da PC, fornecendo uma medida diferencial em todas as crianças com PC, especialmente se for estudada prospectivamente em conjunto com protocolos de neuroimagem padronizados (Novak *et al.*, 2017).

Embora o HINE tenha sido originalmente desenvolvido como uma ferramenta clínica, uma pontuação de otimização também foi desenvolvida para fins de pesquisa. A pontuação é baseada na distribuição de frequência das pontuações na população normal, definindo como ideais todas as pontuações encontradas em pelo menos 90% de uma coorte de baixo risco, normalmente em desenvolvimento de bebês avaliados em diferentes idades. Cada item é pontuado separadamente, de 0 a 3, e as pontuações individuais podem ser adicionadas para alcançar uma pontuação de otimização global. A pontuação global pode variar de um mínimo de 0 (se todos os itens pontuarem 0) a uma pontuação máxima de 78 (se cada item pontuar 3) (Romeo *et al.*, 2016). As pontuações globais são relatadas como ideais se forem iguais ou superiores a 73 aos 9 a 12 meses, ou iguais ou acima de 70 e 67 aos 6 meses e 3 meses, respectivamente. As pontuações mais baixas com idade decrescente são devidas a um pequeno número de itens que seguem o desenvolvimento de algumas

atividades relacionadas ao controle do tronco (Haataja *et al.*, 2001; Romeou *et al.*, 2009).

Desde a sua introdução, o HINE tem sido usado em diferentes populações de alto e baixo risco, tanto para bebês pré-termo quanto para bebês a termo, e proposto como uma opção diferente para prognóstico, diagnóstico e reabilitação (Haataja *et al.*, 2001; Romeou *et al.*, 2009).

Haataja e seus colaboradores 2001, usando o HINE em 24 bebês com leucomalácia periventricular cística em 6 a 9 meses, descobriram que o aumento do tom extensor do pescoço e do tronco, e uma postura de braços flexionados e pernas estendidas, proteção anormal do braço e reação de paraquedas para frente entre 6 meses e 9 meses sempre foram associados à incapacidade de sentar sem apoio aos 2 anos, enquanto a hipotonia truncal e os braços e pernas estendidos foram associados a sentar sem apoio, mas não caminhar.

Uma pontuação global abaixo de 40 no HINE sempre foi associada a deficiência motora grave (incapacidade de sentar-se de forma independente aos 2 anos), enquanto pontuações entre 41 e 60 foram associadas a deficiência motora menos grave (sentar, mas não andar aos 2 anos) (Romeo *et al.*, 2016).

Pontuações maiores que 60 sempre foram associadas a resultados normais. Crianças com anormalidades iniciais graves no HINE e PC foram geralmente associadas a lesões posteriores ao trígono, e raramente com lesões localizadas nas áreas anteriores ao trígono. A imagem ajudou a mostrar que a variabilidade das pontuações e do resultado do HINE estava relacionada ao local das lesões (Romeo *et al.*, 2016).

Outro estudo desenvolvido por Ricci e seus colaboradores 2006, descreveu o possível reconhecimento precoce de PC unilateral e bilateral usando o HINE em 903 bebês prematuros em associação com movimentos gerais e ultrassom. O ultrassom teve a menor correlação com a PC em comparação com o HINE e a avaliação geral do movimento.

O uso integrado de movimentos gerais e o HINE foi o melhor preditor de PC e sua gravidade. O uso integrado dessas ferramentas melhorou a precisão prognóstica em 3 meses; inquietação ausente e uma pontuação global de HINE maior que 50 foram altamente sugestivas de hemiplegia, enquanto inquietação ausente e pontuações inferiores a 50 no HINE foram associadas a PC leve a grave (diplegia ou tetraplegia) (Romeo *et al.*, 2008).

No maior estudo até agora, Romeo e seus colaboradores 2016, avaliaram longitudinalmente 1541 bebês dispensados de um intensivo neonatal Unidade de cuidados, tanto termo quanto a termo, usando o HINE aos 3 meses, 6 meses, 9 meses e 12 meses com um resultado motor aos 2 anos. Escores globais de não mais de 56 aos 3 meses tiveram uma alta (~90%) sensibilidade e especificidade para o desenvolvimento da PC, e pontuações inferiores a 40 foram encontradas apenas em crianças que desenvolveram PC grave. A presença de deficiência leve (bebês sem PC, mas com baixo índice de desenvolvimento psicomotor e/ou sinais neurológicos leves) pode estar associada a pontuações de HINE tanto em faixas normais quanto anormais.

Uma meta-análise do valor preditivo dos estudos usando o HINE mostrou excelente sensibilidade. Esses bebês, apesar de apresentarem algumas anormalidades no HINE aos 6 meses, como tom axial reduzido ou movimentos anormais, não desenvolveram PC. É de interesse, no entanto, que os escores subótimos globais, quando não associados à PC, foram encontrados associados a pequenos sinais neurológicos ou baixo desenvolvimento psicomotor (Romeo *et al.*, 2013).

Uma das vantagens do HINE é que é um exame estruturado que inclui muitos aspectos da função neurológica, como postura, tônus, mobilidade e reflexos e reações (Romeo *et al.*, 2021). Uma análise mais detalhada de itens individuais, como motilidade espontânea, função visual ou realização de posturas, pode aumentar a sensibilidade para prever o resultado cognitivo, pois eles podem refletir melhor a maturação das redes corticais, também se ligando ao cerebelo e aos gânglios e talâmios basais, que são mais relevantes para o desenvolvimento de aspectos cognitivos (Haataja *et al.*, 2003; Romeo *et al.*, 2021).

Nesse contexto, o HINE configura-se como uma ferramenta clínica fundamental não apenas para a identificação precoce de alterações neurológicas em bebês nascidos prematuros, mas também para o direcionamento e monitoramento de intervenções terapêuticas baseadas em princípios de neuroplasticidade. Ao avaliar de forma estruturada aspectos como postura, tônus, movimentos, reflexos e reações, além da presença de assimetrias, o HINE permite a detecção sensível de padrões neurológicos atípicos que refletem alterações no controle motor e na organização do SNC (Haataja *et al.*, 1999; Romeo *et al.*, 2016; Hay *et al.*, 2018). Esses achados tornam-se particularmente relevantes quando considerados o Conceito

Neuroevolutivo Bobath, uma vez que essa abordagem terapêutica se fundamenta na análise detalhada do movimento, do controle postural e da interação sensório-motora para favorecer a aquisição de padrões funcionais mais eficientes (Bobath; Bobath, 1984; Mancini *et al.*, 2004).

Assim, o HINE não apenas subsidia o diagnóstico funcional precoce, mas também fornece parâmetros objetivos para a elaboração, condução e avaliação da efetividade da intervenção baseada no Conceito Neuroevolutivo Bobath, permitindo acompanhar a evolução neurológica do bebê ao longo do processo terapêutico e reforçando a importância da integração entre avaliação neurológica padronizada e intervenção fisioterapêutica precoce (Novak *et al.*, 2017; Romeo *et al.*, 2020).

3.4 CONCEITO NEUROEVOLUTIVO BOBATH

O Conceito Neuroevolutivo Bobath fundamenta-se em uma abordagem terapêutica, sendo descrito por Bobath 1984:

Trata-se de um modelo de prática holística e interdisciplinar, apoiada em pesquisas atualizada que enfatiza o manuseio terapêutico baseado na análise do movimento, para habilitar e reabilitar indivíduos com fisiopatologias neurológicas. A base para o exame, avaliação e intervenção, provém do conhecimento extenso do desenvolvimento típico e atípico, assim como a análise detalhada do controle postural, movimento e participação do indivíduo em seu meio ambiente, familiar e social. O manuseio direto durante a avaliação e intervenção, consiste a dinâmica recíproca de interação entre o cliente e o terapeuta, para a ativação adequada do sistema sensório-motor, desempenho da atividade e aquisição das habilidades, para que o cliente alcance a participação plena em atividades relevantes nas diferentes etapas de sua vida (Bobath, 1984, p.3).

O Conceito Neuroevolutivo Bobath originou-se em 1940, por intermédio do casal Karel Bobath e Berta Bobath, nascidos em Berlim, local onde Karel Bobath formou-se em medicina, enquanto Berta teve sua formação na área de ginástica reparadora, aprimorando a sua percepção do movimento normal, exercício e relaxamento (Bobath, 1984). Anteriormente a 2ª Guerra Mundial, eles fugiram para Londres, na Inglaterra, cidade em que Berta Bobath cursou e se formou em fisioterapia enquanto Karel deu início a sua carreira como pediatra, especializando-se em PC (Alcântara; Costa; Lacerda, 2011).

Antecedente ao ano de 1950, a reabilitação neurológica convencional compreendia noções de recuperação ortopédica. Nesse período, então, Berta Bobath

foi chamada para tratar uma pessoa que havia sofrido um Acidente Vascular Cerebral (AVC). O indivíduo era um pintor famoso da época, ele apresentava uma situação de hemiplegia à direita com uma espasticidade significativa. Ao longo do tratamento, ela descobriu que, a partir dos movimentos e das posturas, a espasticidade seria capaz de ser modulada, dando assim o início a elaboração da abordagem terapêutica que atualmente é conhecida por Conceito Neuroevolutivo Bobath (Catilho-Weinert; Forti-Bellani, 2011).

Berta e Karel descreveram o Conceito como uma hipótese e iniciaram o desenvolvimento do tratamento baseado no entendimento do comportamento do movimento normal, por meio de suas observações clínicas e em pesquisas neurofisiológicas disponíveis (Monteiro; Abreu; Valenti, 2015).

O casal Bobath concluiu que, após uma lesão cerebral, o aparecimento da espasticidade era devido à perda do controle inibitório, tão logo, Berta utilizava os movimentos de rotação para “quebrar” os padrões anormais e assim influenciar e modular o tônus muscular através de inputs aferentes (Alcântara; Costa; Lacerda, 2011).

Conforme Bobath 1984:

É uma maneira completamente nova de pensar, observar e interpretar o que o paciente está fazendo. O terapeuta deve, então, ajustar-se aos moldes da técnica para ver e perceber o que é necessário e possível para que ele possa ser funcional. Nós não ensinamos o movimento, nós o tornamos possível (Bobath, 1984, p. 3).

O casal Bobath criou o Centro Bobath em Londres em 1951 e, nesse mesmo ano, iniciou-se os cursos de tratamento Neuroevolutivo Bobath (Gusman; Torre, 2010). Na década de 60, após terem feito sua formação com Berta Bobath, em Londres, Mary Quinton e Dra. E. Köng, iniciaram o treinamento de terapeutas na Suíça, com o curso sobre a Abordagem do Tratamento Neuroevolutivo (Bobath). A ênfase do seu trabalho foi com bebês, com o objetivo de prevenir as deformidades incapacitantes causadas pela PC observadas em crianças de mais idade (Pessoa *et al.*, 2017).

Algumas das principais atribuições dessa abordagem terapêutica é a comprovação que o SNC tem capacidade de aprender através de estímulos inibitórios dos padrões de movimento que afetam as execuções normais. Assim, o tratamento inicial é dirigido para modificação e aperfeiçoamento da coordenação em preparação

para as atividades funcionais, impedindo padrões anormais e proporcionando uma ampla variedade de padrões normais, esses importantes para obter as habilidades motoras (Monteiro; Abreu; Valenti, 2015).

A teoria atual do Conceito Neuroevolutivo Bobath é fundamentada na abordagem sistêmica do controle motor, reconhece-se que o movimento surge de uma interação entre o indivíduo, a tarefa e o ambiente, no qual a tarefa está sendo executada. Portanto, é o produto da interação dinâmica entre os sistemas de percepção, cognição e ação (Mancini *et al.*, 2004). O Conceito Neuroevolutivo Bobath se pauta na visão atual do controle motor, resultado de um sistema dinâmico e flexível que sinaliza o potencial para a plasticidade como a base do desenvolvimento, da aprendizagem e da recuperação do sistema nervoso e muscular (Pessoa *et al.*, 2017).

É possível reconhecer o conceito de plasticidade neural em vários princípios do Conceito Neuroevolutivo Bobath desde a sua origem, por meio de “facilitação/repetição” dos movimentos normais era uma forma de estimular o SNC a aprender e, ao mesmo tempo, a “inibição” era uma forma de o SNC esquecer o movimento atípico (Pagnussat *et al.*, 2013).

Outro princípio norteador da técnica refere-se à aprendizagem motora, que é descrita como uma série de processos associados com a prática, o treinamento ou a experiência que resulta em mudanças relativamente permanentes no comportamento motor (Gusman; Torre, 2010).

Essa metodologia é aplicada por fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais e fonoaudiólogos, que executam papéis específicos de acordo com os campos de atuação. O profissional fisioterapeuta atua com foco nos alongamentos musculares, no aperfeiçoamento e aquisição motora e postural, abrangendo a marcha, o equilíbrio e a coordenação motora, pois ele analisa e aponta a utilização de órteses, andadores, cadeira de rodas entre outros dispositivos, com intenção de promover um alinhamento biomecânico e prevenir deformidades (Alcântara; Costa; Lacerda, 2011).

O Conceito Neuroevolutivo Bobath em si tem como finalidade preparar a criança para que ela possa realizar as suas atividades funcionais, transformando-a no mais independente possível. Essa técnica possibilita a experiência sensorio-motora por meio dos movimentos simples como: rolar, sentar, engatinhar e andar, e a efetuar as atividades de vida diária como se alimentar, se vestir, tomar banho, caminhar em vários ambientes, entre outras coisas, que, por intermédio da repetição, integração e

adaptação em suas atividades de vida diária, proporciona a prática, o aprendizado e tardiamente automatismo (Pessoa *et al.*, 2017).

Mancini e Coelho 2008, ressalta outros objetivos desse método, como diagnosticar antecipadamente quais as sequelas foram provocadas pela lesão, prevenindo as consequências secundárias e deformidades, proporcionar o máximo da capacidade da criança a partir do enfoque perceptivo, cognitivo e emocional, e incorporar o paciente na sociedade da melhor forma possível diante de suas necessidades especiais.

O Conceito Neuroevolutivo Bobath salienta a reabilitação de movimentos de partes do corpo afetados, que analisa resolver problemas, funcionar e aprimorar as atividades motoras, com estratégias para que as crianças possam ter mais independência ao realizar as atividades de vida diária, utilizando táticas específicas, promovendo a redução da disfunção tônica, proporcionando assim sua ação (Bernal; Amarante; Faiad, 2019).

Mesmo que sua aplicação clínica seja embasada em raciocínios individuais e não na aplicação de procedimentos padronizados, seus preceitos podem ser fracionados em técnicas de supressão, estimulação e promoção. Transformando assim a atividade muito mais sucedida na questão de posicionamento de postura, composição da ação, sequência funcional, reconhecimento da tarefa e motivação para efetuar a tarefa (Pagnussat *et al.*, 2013).

As técnicas fundamentais do Conceito Neuroevolutivo Bobath incluem os pontos-chave de controle e as técnicas de estimulação tátil e proprioceptiva, como *placing*, *holding*, suporte de peso (com ou sem pressão) e *tapping*. Essas estratégias terapêuticas são selecionadas e aplicadas de acordo com as necessidades individuais e os objetivos funcionais de cada paciente, podendo ser utilizadas de forma isolada ou em combinação. Sua aplicação pode ocorrer de maneira alternada ou simultânea, permitindo ao terapeuta modular o tônus muscular, favorecer o alinhamento postural, facilitar padrões de movimento mais eficientes e promover a aquisição de habilidades motoras funcionais (Gusman; Torre, 2010).

Os pontos-chaves são partes do corpo através das quais o terapeuta pode controlar e modificar, com maior eficácia, os padrões de postura e de movimentos em outras partes do corpo. Classifica-se como pontos-chaves mais proximais a cabeça, o esterno, o ombro e o quadril, já os mais distantes são o cotovelo, o punho, o joelho e o tornozelo (Gusman; Torre, 2010).

As estratégias de estimulação ampliam o tônus postural e regulam a execução dos músculos agonistas, antagonistas e sinergistas, fazendo com que as técnicas de estimulação sejam relacionadas à transferência de peso, o *tapping*, o *placing* e o *holding* (Gusman; Torre, 2010).

Ainda para Gusman e Torre 2010, as técnicas de estimulação tátil proprioceptivas podem ser utilizadas quando há déficit sensorial com fraqueza muscular, devido à falta de input sensorial:

- *Placing* corresponde à habilidade do paciente em interromper um movimento, em qualquer etapa, automática ou voluntariamente;
- *Holding* é a adaptação automática dos músculos às mudanças de postura, sendo parte necessária e inseparável do mecanismo de controle postural normal.

A transferência de peso origina uma pressão e recrutamento de elementos motores, e ainda desempenham um papel muito importante na liberação de outras partes que não estão suportando peso para que realizem movimentos, visto que esta transferência pode ser liberada pelos pontos-chaves de controle (Gusman; Torre, 2010).

Os movimentos de ajustamento intrínsecos e automáticos devem ser obtidos através de transferência de peso constante em grandes amplitudes, para os lados, para frente, para trás, diagonalmente, enquanto se da pressão e resistência (Gusman; Torre, 2010).

Uma combinação de suporte de peso, pressão e resistência pode ser usada em todos os casos para conseguir uma adequação do tônus postural e manutenção das posturas contra a gravidade (Gusman; Torre, 2010).

Ferreira e Mejia 2004, trazem que o *Tapping* é o método de aumentar o tônus postural através da estimulação tátil e proprioceptiva. Tem por objetivo capacitar o paciente a manter automaticamente uma posição desejada ou movimento contra a gravidade. É aplicado a princípio em intervalos regulares em rápida sucessão, e gradativamente quando as respostas ativas ocorrem, em intervalos regulares e mais vagarosamente.

Essa técnica compreende pequenas batidas sobre os segmentos do corpo, essas batidas podem provocar uma estimulação tátil e proprioceptiva e até uma contração simultânea de músculos agonistas, antagonistas e sinergistas,

possibilitando assim alguns movimentos de estabilidade. Existem 4 tipos de *tapping*: inibição, pressão, deslizamento e alternado, todos esses têm como objetivo possibilitar a manutenção automática da posição desejada (Ferreira; Mejia, 2004).

- *Tapping* de Inibição: é feito na direção do padrão funcional desejado. É utilizado para aumentar a função de músculos que não conseguem se contrair pela atividade excessiva de seus antagonistas;
- *Tapping* de Pressão: é feito como uma co-contração para manutenção da fixação postural, ou seja, para a ativação da contração simultânea de agonistas e antagonistas;
- *Tapping* Alternado: é feito com os dedos do terapeuta estendidos como no *tapping* de inibição. Melhora a graduação da contração e descontração dos agonistas e antagonistas. Usado para o controle de movimento e equilíbrio nas diferentes posturas;
- *Tapping* de Deslizamento: é feito com uma batida precisa e firme com os dedos do terapeuta estendidos, pelo comprimento do músculo (ou em músculos que trabalham na mesma direção) (Gusman; Torre, 2010).

O *placing* e *holding* são definidos por estratégias que buscam envolver a habilidade de regular e assegurar os movimentos e as posições de forma automática e voluntária (Ferreira; Mejia, 2004).

A base do tratamento são o exame e a avaliação detalhados, iniciando-se com a identificação das habilidades e limitações de cada paciente. Analisando e priorizando a eficiência da postura e movimento e formula uma hipótese de quais sistemas afetam (Cayo *et al.*, 2015).

O exame e a avaliação levam ao direcionamento dos objetivos e do desenvolvimento das estratégias de tratamento, mensuráveis com as necessidades atuais de cada paciente, enquanto busca o resultado a curto, médio e longo prazos, para atingir a melhor possibilidade de inclusão do indivíduo na sociedade, por toda a sua vida. a função (Cayo *et al.*, 2015).

A avaliação funcional foi desenvolvida com base na Classificação Internacional de Funcionalidade. Para tal, a identificação da restrição da participação exige uma comunicação efetiva com a criança, seus familiares e outros cuidadores. Os três princípios das bases de tratamento são simplificados através dos três planos de movimento, sendo imprescindível levar em consideração os planos de movimento

sagital, frontal e transversal quando da aplicação da abordagem do Conceito Neuroevolutivo Bobath (Cayo *et al.*, 2015).

Esses princípios devem seguir os ABCD's do Conceito Neuroevolutivo Bobath: Alinhamento, Base de Suporte, Centro de Massa, Dissociação e Sinergias. Além disso, é necessário considerar os pais como parte da equipe, trabalhar função e participação, motivar e manter a regulação; compreender e abordar os sinais de estresse, conhecer o desenvolvimento motor típico e seus desvios, considerar todos os sistemas e tratar sempre nos três planos de movimento (Cayo *et al.*, 2015).

A intervenção baseada no Conceito Neuroevolutivo Bobath insere-se em um contexto no qual os processos de neuroplasticidade, regulação inflamatória e componentes da sinalização purinérgica desempenham papel central no desenvolvimento neurológico de bebês nascidos prematuros. Evidências indicam que a estimulação sensorio-motora adequada favorece a liberação de fatores neurotróficos, especialmente o BDNF, o qual atua na sobrevivência neuronal, na plasticidade sináptica e na reorganização funcional do sistema nervoso central, mecanismos fundamentais para a aquisição e o refinamento das habilidades motoras (Petti; Lang; Woo, 2005; Cotman; Berchtold; Chold, 2002).

Apesar de sua ampla utilização clínica e relevância histórica na reabilitação neurológica, o Conceito Neuroevolutivo Bobath apresenta limitações quanto à robustez das evidências científicas que sustentam sua eficácia. A natureza individualizada do Conceito, baseada no raciocínio clínico e na adaptação contínua das intervenções às necessidades de cada paciente, dificulta a padronização dos protocolos e a realização de ensaios clínicos controlados com elevado rigor metodológico. Outro desafio refere-se à diversidade de técnicas e interpretações do método entre os profissionais, o que pode gerar variabilidade nos resultados e limitar a reprodutibilidade dos estudos. Dessa forma, embora os princípios do Conceito Neuroevolutivo Bobath sejam compatíveis com conhecimentos atuais sobre neuroplasticidade, controle motor e aprendizagem motora, ainda são necessários estudos clínicos com maior qualidade metodológica, amostras representativas e desfechos padronizados para fortalecer o nível de evidência científica relacionado à sua aplicação em diferentes populações neurológicas (Novak *et al.*, 2013; Pagnussat *et al.*, 2013; Graham *et al.*, 2019).

Paralelamente, a inflamação sistêmica e a neuroinflamação neonatal têm sido associadas a alterações na maturação cerebral e a prejuízos no desenvolvimento

neuropsicomotor, uma vez que a liberação desregulada de citocinas pró-inflamatórias pode comprometer processos de mielinização, conectividade neural e controle motor (Paton *et al.*, 2018; Magalhães *et al.*, 2018).

Nesse cenário, os componentes da sinalização purinérgica emerge como um elo molecular entre inflamação e função neural, visto que o ATP extracelular atua como mediador pró-inflamatório, enquanto a adenosina exerce efeito predominantemente anti-inflamatório, sendo esse equilíbrio regulado pela atividade de ectonucleotidases expressas em células do sistema imune e ligação dos ligantes de ATP e adenosina a receptores específicos da célula (Burnstock, 1972; Cardoso *et al.*, 2021). Assim, a abordagem do Conceito Neuroevolutivo Bobath, ao promover experiências motoras estruturadas e repetidas, pode favorecer a reorganização neural e a modulação de vias inflamatórias e purinérgicas, sustentando sua relevância como estratégia terapêutica no acompanhamento de bebês prematuros.

3.5 COMPONENTES DA SINALIZAÇÃO PURINÉRGICA

O sistema purinérgico foi descrito pelo Professor Geoffrey Burnstock, na década de 70, sendo considerado toda resposta, comunicação ou ação extracelular em que as principais moléculas sinalizadoras são essencialmente as purinas (Burnstock, 1972).

O sistema de sinalização extracelular é composto por moléculas sinalizadoras nucleotídeos e nucleosídeos; receptores os quais essas moléculas se ligam, e enzimas ectonucleotidases, responsáveis pela degradação da molécula sinalizadora (Cardoso *et al.*, 2021).

Além das purinas, existem também as pirimidinas, que são moléculas sinalizadoras importantes para diversos efeitos biológicos, quando ligadas aos receptores purinérgicos (Burnstock, 1972).

O ATP é produzido durante a respiração celular na mitocôndria, dentro da célula, sendo amplamente distribuído nas células para os diversos processos biosintéticos (Burnstock, 1976). O ATP intracelular e extracelular são os mesmos, porém com funções diferentes. O ATP intracelular fornece “energia” para as funções celulares de transporte ativo, biossíntese e funcionamento enzimático dentro da célula, enquanto o extracelular é um sinalizador e permanece acoplado a membrana celular (Yegutkin, 2008).

Além do ATP, seus produtos de hidrólise como adenosina difosfato (ADP), adenosina monofosfato (AMP) e a adenosina (ADO) também atuam como sinalizadores em diversos tecidos e órgãos (Burnstock; Arnett; Orriss, 2013).

Os efeitos dos nucleotídeos extracelulares são mediados por receptores presentes na superfície das membranas celulares chamados de receptores purinérgicos ou purinoreceptores. Os receptores foram definidos inicialmente em 1976 e dois anos mais tarde distinguiram e identificaram como P1 e P2 (Burnstock, 1976). Existem um total de 19 receptores purinérgicos, divididos em duas famílias de receptores: P1 (4 receptores) e P2 (15 receptores). Os receptores P1 (A1, A2A, A2B, A3) se ligam a adenosina e são acoplados a proteína G, enquanto os receptores P2 ligam-se aos nucleotídeos (ATP, ADP, UTP, UDP, UDP-glicose UDP-galactose). Os receptores P2 ainda se subdividem em duas famílias P2X (1 ao 7, respondendo ao ATP) e P2Y (1,2,4,6,11,12,13,14) são metabotrópicos acoplados à proteína G (Burnstock 1978).

Os nucleotídeos são metabolizados através da ação de ecto-enzimas que fazem sua conversão. Essas enzimas são divididas em quatro famílias de genes, que englobam ectonucleotídeopirofosfato/fosfodiesterases – ENPPs, fosfatase alcalina, ectonucleosídeotrifosfato difosfoidrolases – ENTPDases e 5'-nucleotidase (Cardoso *et al.*, 2021).

As E-NTases (1 a 8) são enzimas que aceleram uma reação química, transformando ATP em ADP e o ADP em AMP, ou seja, transforma nucleotídeos trifosfatos em difosfatos e difosfatos e monofosfatos (Zimmermann, 2001). As mais importantes são as que tem o sítio voltado para o meio extracelular, sendo elas NTPDases 1, 2, 3 e 8 (enzimas transmembranas – acopladas na membrana da célula). As demais são solúveis e intracelulares, não possuindo função decisivas na sinalização purinérgica (Robson; Sévigny; Zimmermann, 2006; Zimmermann; Zebisch; Sträter, 2012).

As E-NPP (1 a 7) são enzimas transmembranas com sítio catalítico voltado para o meio extracelular que hidrolisam diretamente o ATP em AMP, sendo a E-NPP 1, e 3 as mais importantes para a sinalização purinérgica (Robson; Sévigny; Zimmermann, 2006; Zimmerman, 2001).

A Ecto-5'-nucleotidase - CD73 hidrolisa o AMP em adenosina, e a Adenosina Deaminase ou Desaminase (ADA) hidrolisa adenosina em inosina (Stefan; Jansen; Bollen, 2006; Zimmermann; Zebisch; Sträter, 2012).

Considerando a prematuridade, os componentes da sinalização purinérgica, destaca-se como um eixo regulador fundamental da resposta inflamatória sistêmica, especialmente a partir da atividade enzimática expressa em linfócitos, células centrais na modulação imune de bebês nascidos prematuros. As ectonucleotidases envolvidas nesse sistema controlam a disponibilidade extracelular de nucleotídeos e nucleosídeos, modulando de forma dinâmica o equilíbrio entre sinais pró e anti-inflamatórios (Burnstock, 1972; Zimmermann, 2001; Cardoso *et al.*, 2021).

A liberação aumentada de ATP extracelular, comum em condições de estresse celular e inflamação, atua como potente mediador pró-inflamatório ao estimular receptores do tipo P2, favorecendo a ativação linfocitária e a produção de citocinas inflamatórias. Em contrapartida, a degradação sequencial do ATP em adenosina, mediada pelas ectonucleotidases e pela ecto-5'-nucleotidase, culmina na formação de um microambiente imunorregulatório, no qual a adenosina exerce efeitos predominantemente anti-inflamatórios por meio da ativação de receptores P1, especialmente A2A (Yegutkin, 2008; Burnstock; Arnett; Orriss, 2013).

Nesse cenário, a atividade de ADA assume papel relevante, uma vez que regula a biodisponibilidade da adenosina e, conseqüentemente, a intensidade da resposta inflamatória. Assim, alterações na atividade dessas enzimas linfocitárias podem refletir diretamente o grau de inflamação sistêmica e a capacidade de modulação imunológica, configurando-se como um mecanismo biologicamente plausível para a investigação de intervenções terapêuticas capazes de influenciar parâmetros inflamatórios e neurobiológicos em bebês prematuros (Stefan; Jansen; Bollen, 2006; Zimmermann; Zebisch; Sträter, 2012).

3.6 MARCADORES INFLAMATÓRIOS

A neuroinflamação é caracterizada por infiltração de leucócitos no parênquima cerebral, com ativação da micróglia e astrócitos, os quais podem causar morte neuronal e comprometimento do desenvolvimento da substância branca. Diversos mecanismos relacionados ao sistema imune, incluindo a liberação de citocinas e a ativação de células T, podem contribuir para a neuroinflamação, que, por sua vez, potencialmente interfere no desenvolvimento do SNC (Paton *et al.*, 2018).

A inflamação sistêmica e no SNC altera a proliferação, a diferenciação da micróglia e células neuronais, podendo também aumentar a taxa de morte celular com

lesão neuronal, astrogliose e perda de oligodendrócitos (Hielkman; Hadders-Algra, 2016; Paton *et al.*, 2018; Stewart *et al.*, 2013).

Os possíveis mecanismos pelos quais a inflamação promove lesão cerebral precoce são: redução do fluxo sanguíneo para o SNC, o que reduz a disponibilidade de oxigênio e glicose; ruptura da barreira hematoencefálica; infiltração de leucócitos no SNC; aumento da liberação de citocinas e quimiocinas no parênquima cerebral; disfunção mitocondrial e falha de energia; aumento do influxo de cálcio, liberação de neurotoxinas, formação de radicais livres de oxigênio e oxigênio nítrico; edema cerebral. Todos esses mecanismos têm sido associados à apoptose de células neuronais e gliais (Magalhães *et al.*, 2018; Paton *et al.*, 2018).

As lesões neuronais relacionadas à inflamação podem induzir uma cascata de respostas imunes envolvidas na instauração da lesão cerebral (Kazak; Yarim, 2017; Molnár; Rutherford, 2013) incluindo a elevação de citocinas e quimiocinas circulantes (Magalhães *et al.*, 2018). As citocinas são responsáveis pela mediação da maioria das interações celulares desse processo, e são liberadas sob ação de diferentes estímulos (Cordeiro *et al.*, 2016; Magalhães *et al.*, 2018).

Os leucócitos e células endoteliais são sensíveis às lesões neuronais e podem liberar e/ou responder a citocinas e quimiocinas (De Luca *et al.*, 2018). Essas moléculas no sangue também estão correlacionadas com o início e manutenção da resposta inflamatória, bem como desfechos neurológicos adversos (Galinsky *et al.*, 2018; Xia *et al.*, 2018).

Esse processo conta com a liberação desregulada de citocinas pró-inflamatórias incluindo fator de necrose tumoral – TNF, interleucinas 1 β – IL-1 β , IL-6, IL-8/CXCL-8 e receptores do tipo Toll no plasma e no tecido cerebral (Colver; Fairhurst; Pharoah, 2014; Galinsky *et al.*, 2018).

Essas citocinas pró-inflamatórias (TNF, IL-1 β e IL-6) e quimiocinas (CXCL8/IL-8 e CXCL9/MIG) circulantes estão relacionadas ao desenvolvimento de lesão cerebral 21,22 e PC (Xia *et al.*, 2018). Essas citocinas pró- inflamatórias, também afetam negativamente o tamanho do músculo esquelético e o trofismo (Von *et al.*, 2018). Assim, níveis elevados dessas citocinas representam um mecanismo comum plausível para o crescimento atrofiado e a formação de contratura no músculo esquelético em crianças com PC (Von *et al.*, 2018).

Além disso, respostas antiinflamatórias e regulatórias inapropriadas, detectadas por baixos níveis de IL-10 e altos níveis de metabólitos citotóxicos, podem aumentar o risco de lesão cerebral (Wixey *et al.*, 2017).

A inflamação persistente pode resultar em alteração do funcionamento dos mecanismos neurais, com consequente limitação na capacidade funcional das crianças, devido à espasticidade, redução da coordenação e do controle motor. Assim, a neuroinflamação é considerada um dos principais fatores relacionados ao comprometimento do neurodesenvolvimento (Lei *et al.*, 2017; aga *et al.*, 2018; Paton *et al.*, 2018).

No entanto, é importante ressaltar que o desenvolvimento cerebral após a lesão associada à inflamação neonatal não é estático, nem decorrente de evento único. Nesse processo dinâmico, há participação de diversas cascatas celulares e moleculares, presentes no SNC ao longo da vida (Magalhães *et al.*, 2017).

Em geral, altos níveis de biomarcadores inflamatórios, incluindo citocinas, moléculas de adesão, quimiocinas, fatores de crescimento, fatores neurotróficos, moléculas produzidas pelo fígado e neutrófilos ativados, durante as primeiras semanas após o nascimento, têm sido associados à lesão cerebral e/ou pior desenvolvimento neuropsicomotor em longo prazo (Tilley *et al.*, 2017).

Os recém-nascidos que possuem elevados níveis de citocinas e quimiocinas e baixos níveis de fatores neurotróficos circulantes no primeiro mês de vida apresentam pior desenvolvimento neuropsicomotor em longo prazo (Kuban *et al.*, 2015; Varner *et al.*, 2015).

Em contrapartida, as intervenções de reabilitação, por sua vez, promovem mudanças funcionais no cérebro, que se associam a maior liberação de fatores neurotróficos, além de favorecer o desenvolvimento neuropsicomotor com aprendizado de novas habilidades (Dinomais; Marret; Vuillerot, 2017).

Em resposta à estimulação ambiental e/ou reabilitação, o mecanismo de plasticidade cerebral permite que o SNC reorganize a rede neuronal, com surgimento de novas sinapses, espinhas dendríticas e circuitos neuronais (Dinomais Marret; Vuillerot, 2017; McClellan, 2017). É uma propriedade intrínseca do SNC, refletindo sua capacidade de responder, de maneira dinâmica, ao ambiente e às novas experiências por meio da modificação de circuitos neurais e/ou restauração estrutural (Gaberova; Pacheva; Ivanov, 2018).

A reorganização cerebral após lesões cerebrais pré-natais e perinatais é mais intensa durante os primeiros anos de vida. Dessa forma, considera-se que a intervenção precoce possa interferir positivamente no desenvolvimento neuropsicomotor. No entanto, existem dados insuficientes na literatura sobre o impacto das intervenções de reabilitação, nos processos inflamatório e anti-inflamatório, no desenvolvimento neuropsicomotor e na aquisição de novas habilidades funcionais nas crianças com PC (McClellan, 2017).

Diante desse cenário, evidencia-se que a inflamação sistêmica e a neuroinflamação associadas à prematuridade não constituem processos isolados, mas integram uma complexa rede de sinalização celular capaz de modular a resposta imune e o desenvolvimento do SNC. A liberação persistente de citocinas pró-inflamatórias, o recrutamento de células imunocompetentes e a ativação de vias associadas ao estresse celular favorecem um ambiente pró-inflamatório sustentado, o qual está diretamente relacionado à lesão cerebral precoce e a desfechos neurológicos adversos (Paton *et al.*, 2018; Galinsky *et al.*, 2018; Xia *et al.*, 2018).

Nesse contexto inflamatório, mecanismos moleculares adicionais passam a exercer papel regulador sobre a intensidade e a duração da resposta imune, entre eles os componentes da sinalização purinérgica. Alterações no metabolismo extracelular de nucleotídeos, especialmente do ATP liberado em situações de hipóxia, lesão tecidual e ativação imunológica, têm sido reconhecidas como moduladoras centrais da inflamação, uma vez que o ATP atua como sinal pró-inflamatório, enquanto seus produtos de degradação, sobretudo a adenosina, exercem efeitos predominantemente anti-inflamatórios e imunorregulatórios (Burnstock, 1972; Yegutkin, 2008; Burnstock; Arnett; Orriss, 2013).

3.7 FATOR NEUOTRÓFICO DERIVADO DO CÉREBRO

Os fatores neurotróficos pertencem a um grupo de proteínas similares, do qual fazem parte várias neurotrofinas, como o fator de crescimento neural, o fator neuronal derivado do cérebro, as neurotrofinas 3, 4/5 6 e 7. Constituem também os fatores de crescimento do tipo insulínico, os fatores de crescimento básico do fibroblasto, os fatores de crescimento vascular endoteliais, a família do fator neurotrófico derivado da glia e os fatores de crescimento do hepatócito (Ding *et al.*, 2006; Gao; Li; Chopp, 2005; Petti; Lang; Woo, 2005). Os fatores neurotróficos então, são proteínas solúveis

endógenas que regulam a sobrevivência, o crescimento, a plasticidade morfológica e a síntese de novos neurônios com funções diferenciadas (Zhao *et al.*, 2005). Os efeitos dos fatores neurotróficos são mediados pela sua ligação a duas classes de receptores transmembrânicos: o receptor de neurotrofina p75 e os receptores tirosina cinase, que incluem A, B e C (Petti; Lang; Woo, 2005; Chao, 2003).

As neurotrofinas exercem seus efeitos biológicos por meio da interação com dois tipos principais de receptores de membrana: o receptor p75^{ntr} e os receptores da família tirosina quinase (Trk). O p75^{ntr} é um receptor de baixa afinidade e baixa especificidade, capaz de se ligar a todas as neurotrofinas, sendo, portanto, considerado um receptor não seletivo. Em contraste, os receptores Trk apresentam alta afinidade e elevada especificidade por seus ligantes. O fator de crescimento neural (NGF) liga-se preferencialmente ao receptor TrkA, enquanto o BDNF e a neurotrofina-4/5 (NT-4/5) interagem predominantemente com o receptor TrkB. Já a neurotrofina-3 (NT-3) apresenta maior afinidade pelo receptor TrkC, embora também possa se ligar, em menor intensidade, aos receptores TrkA e TrkB. (Petti; Lang; Woo, 2005).

Os neurônios podem receber suporte trófico de células-alvo (mecanismo retrógrado), através de neurônios aferentes (influência anterógrada), por meio de células gliais (mecanismo parácrino) ou através deles mesmos (mecanismo autócrino) (Alberch; Pérez-Navarro; Canales, 2002).

A interação de proteínas maduras com o receptor tirosina cinase leva à sobrevivência neuronal, já a interação de pró-neurotrofinas com o receptor p75^{ntr} leva à apoptose. Isso implica que a clivagem de pró-neurotrofinas é um mecanismo importante que orchestra a ação das neurotrofinas (Chao, 2003).

A liberação das neurotrofinas pode ser regulada ou constitutiva. Na forma regulada, as neurotrofinas são liberadas logo após serem sintetizadas, permitindo que a neurotrofina esteja constantemente disponível para células que delas necessitam. Já na via constitutiva, uma vez sintetizada, as neurotrofinas são estocadas em glândulas secretoras e liberadas em resposta a uma atividade. O BDNF do cérebro é ofertado na forma regulada, e as demais neurotrofinas são ofertadas constitutivamente (Vaynman; Gómez; Pinilla, 2005).

As neurotrofinas são inicialmente sintetizadas como precursores ou pro-neurotrofinas e posteriormente clivadas para produzir proteínas maduras (Petti, Lang, Woo, 2005). As pro-neurotrofinas ligam-se com alta afinidade ao p75^{ntr}, enquanto as

neurotrofinas maduras ligam-se preferencialmente a receptores tirosina cinase (Chao, 2003).

A plasticidade neural refere-se à habilidade do sistema nervoso em alterar sua estrutura e função durante a maturação ou desenvolvimento, aprendizado, desafios ambientais ou durante processos patológicos. O crescimento dendrítico, o brotamento axonal colateral e a formação de novas sinapses ocorrem possivelmente secundários à liberação de fatores neurotróficos na região lesada e representam mudanças morfológicas e funcionais ocorridas em neurônios, células da glia e na vascularização próximas ao evento patológico (Centoze *et al.*, 2007).

O BDNF do cérebro é uma proteína de 27 kDa, sendo a mais abundante no cérebro e responsável pelo desenvolvimento e manutenção do sistema neuronal. Atua como modulador da plasticidade sináptica do SNC e periférico e dos neurotransmissores, regulando a excitabilidade neuronal. Ele é sintetizado nos corpos celulares dos neurônios sensoriais primários e expresso pelos neurônios sensoriais de pequeno diâmetro no corno dorsal. É transportado do terminal central pelos aferentes primários, liberado no corno dorsal espinhal e se liga ao receptor tirosina cinase B por neurônios sensoriais de segunda ordem (Petti; Lang; Woo, 2005). É sintetizado predominantemente por neurônios localizados no hipocampo, região cerebral intimamente relacionada ao processamento da função cognitiva (Molteni *et al.*, 2002).

O BDNF exerce seus efeitos ligando-se ao receptor tirosina cinase B ou p75^{ntr} através de duas vias de ativação. Em uma via, a sua ligação com o receptor tirosina cinase B induz à atividade do fosfaditilinositol 3-cinase, que leva à ativação da serina/treonina cinase, suprimindo a morte celular devido à inibição de atividades apoptóticas da forkhead, Bcl-2 e Bad. Na outra via, há a ativação de proteínas cinase ativadas mitogênicamente e cinases reguladas extracelularmente, resultando no aumento da atividade de proteínas anti- apoptóticas Rsk1 e Msk1. O elemento de ligação de proteínas em resposta ao monofosfato de adenosina cíclico, uma vez fosforilado pela ligação do BDNF ao receptor tirosina cinase B, induz a transcrição de vários genes que promoverão a sobrevivência neuronal (Petti; Lang; Woo, 2005; Sossin, 2007).

O BDNF ligado a tirosina cinase B também resulta na ativação da fosfolipase C gama e consequente produção do segundo mensageiro diacilglicerol e inositol

1,4,5-trifosfato. O mensageiro diacilglicerol ativa a proteína cinase C. O IP3 desencadeia a liberação de cálcio, que, por sua vez, ativa a ERK e a cálcio calmodulina cinase IV e, conseqüentemente o elemento de ligação de proteínas, contribui para a sobrevivência neuronal (Sossin, 2007).

O BDNF desempenha diferentes funções relacionadas ao aprendizado e memória, à neuroproteção, à plasticidade axonal e sináptica. Está associado à recuperação motora, à manutenção do estado oxidativo celular, à promoção ou desenvolvimento de espículas dendríticas, à sobrevivência, crescimento e diferenciação de neurônios durante o desenvolvimento (Cotman; Bert; Chold, 2002; Nomura *et al.*, 2005; Ploughman *et al.*, 2007; Vaynman; Gómez; Pinilla, 2005).

Outras atividades são atribuídas às funções do BDNF como controle do metabolismo energético, modulação da eficácia da liberação de neurotransmissores, proteção contra radicais livres e depressão e ansiedade (Chen *et al.*, 2006).

A compreensão do papel do BDNF no neurodesenvolvimento de bebês nascidos prematuros não pode ser dissociada dos processos inflamatórios e dos mecanismos de sinalização celular que modulam o ambiente neural. Evidências demonstram que a inflamação sistêmica e central, frequentemente presente na prematuridade, exerce influência direta sobre a sobrevivência neuronal, a mielinização e a plasticidade sináptica, podendo interferir negativamente na expressão e na ação de fatores neurotróficos, como o BDNF (Paton *et al.*, 2018; Magalhães *et al.*, 2018; Kuban *et al.*, 2015).

Nesse contexto, os componentes da sinalização purinérgica emerge como um elo funcional entre inflamação e neuroplasticidade, uma vez que nucleotídeos extracelulares, como o ATP, atuam como importantes mediadores pró-inflamatórios, enquanto a adenosina desempenha papel predominantemente anti-inflamatório e neuroprotetor (Burnstock; Arnett; Orriss, 2013). A atividade das ectonucleotidases, especialmente em células do sistema imune, regula o equilíbrio entre esses mediadores, modulando a resposta inflamatória e, conseqüentemente, criando um microambiente mais ou menos favorável à ação de fatores neurotróficos e aos processos de reorganização neural. Assim, a integração entre BDNF, marcadores inflamatórios e componentes da sinalização purinérgica constitui um arcabouço teórico essencial para compreender os mecanismos neurobiológicos envolvidos no desenvolvimento e na plasticidade cerebral de bebês prematuros, bem como os potenciais efeitos moduladores das intervenções terapêuticas precoces (Magalhães

4 METODOLOGIA

Este estudo foi estruturado a partir de dois manuscritos complementares, com delineamentos metodológicos distintos e integrados entre si. O Manuscrito 1 caracterizou-se como um estudo de revisão integrativa da literatura, enquanto o Manuscrito 2 consistiu em um estudo piloto, prospectivo, de braço único, com delineamento quase experimental pré e pós-teste.

Essa organização metodológica foi adotada com o objetivo de articular dois níveis complementares de investigação, um eixo teórico-conceitual, voltado à compreensão dos mecanismos neuroinflamatórios, purinérgicos e neurotróficos envolvidos na prematuridade e um eixo experimental, destinado a analisar os efeitos da intervenção fisioterapêutica precoce sobre parâmetros clínicos, funcionais e biomarcadores biológicos.

Essa abordagem integrada possibilitou uma análise ampliada do fenômeno analisado, permitindo não apenas a avaliação da evolução funcional dos bebês nascidos prematuros, mas também a exploração de possíveis mecanismos biológicos subjacentes aos efeitos terapêuticos observados, fortalecendo o caráter translacional da pesquisa e a articulação entre ciência básica e prática clínica.

4.1 DELINEAMENTO METODOLÓGICO DA REVISÃO DE LITERATURA

O Manuscrito 1 intitulado “*Molecular axis of vulnerability: P2X7 and A2A purinergic receptors, inflammation, and neurodevelopment in prematurity*”, caracteriza-se como um estudo de revisão integrativa da literatura, com abordagem qualitativa, descritiva e de natureza teórico-conceitual, com objetivo de analisar e integrar evidências científicas sobre a relação entre prematuridade, inflamação sistêmica neonatal e o papel do sistema purinérgico no neurodesenvolvimento.

Trata-se de um estudo de caráter secundário, fundamentado na análise e síntese de dados previamente publicados, não envolvendo participantes humanos, experimentação clínica ou coleta de dados primários.

4.1.1 Estratégias de Busca e Fonte dos Dados

As buscas bibliográficas foram realizadas em bases de dados eletrônicas de reconhecida relevância científica, incluindo PubMed/MEDLINE, Nature Publishing

Group, Frontiers, MDPI, SpringerLink e outros periódicos indexados na área biomédica, compreendendo a coleta dos dados no período de junho a dezembro de 2025.

O período considerado para inclusão dos estudos compreendeu publicações entre o ano de 2000 e 2025, em português e inglês, de modo a contemplar avanços conceituais e experimentais relevantes nas áreas de imunologia neonatal, neuroinflamação e sinalização purinérgica.

Foram utilizados descritores em língua inglesa e suas combinações por meio de operadores booleanos (AND, OR), tais como: “prematurity”; “preterm birth”; “neurodevelopment”; “inflammation”; “purinergic signaling”; “P2X7 receptor”; “A2A receptor”; “cytokines”; “IL-6, TNF- α , IL-10”; “DHA”; “ARA”; “neonatal sépsis”; “neuroinflammation”.

4.1.2 Critérios de Inclusão e Exclusão

Adotou-se os seguintes critérios de inclusão: estudos originais experimentais (clínicos ou pré-clínicos); revisões sistemáticas e meta-análises; revisões mecanísticas e editoriais com relevância científica para a temática proposta; publicações predominantemente em língua inglesa; estudos publicados entre 2000 e 2025; pesquisas que investigassem biomarcadores inflamatórios, receptores purinérgicos, ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa (DHA e ARA) ou desfechos do neurodesenvolvimento em prematuros.

Foram excluídos estudos sem relação direta com prematuridade ou inflamação neonatal; publicações duplicadas e trabalhos sem relevância mecanística ou clínica para os objetivos da revisão.

4.1.3 Procedimento de Análise e Integração dos Dados

Os estudos selecionados foram analisados de forma qualitativa e interpretativa, com foco na extração de informações relacionadas a perfis de citocinas pró e anti-inflamatórias (IL-6, TNF- α , IL-1 β , IL-10), ativação e modulação de receptores purinérgicos (P2X7 e A2A), vias intracelulares mediadas por adenosina e AMP cíclico (cAMP), relação entre níveis de ácido docosa-hexaenoico (DHA) e ácido araquidônico (ARA) e o proteoma inflamatório neonatal, biomarcadores de neuroimagem e

indicadores precoces de comprometimento no neurodesenvolvimento, estratégias terapêuticas farmacológicas e nutricionais direcionadas ao eixo purinérgico.

A organização do conteúdo foi estruturada em eixos temáticos, permitindo a integração entre evidências moleculares, achados clínicos e implicações translacionais.

Esse manuscrito fundamentou teoricamente o delineamento experimental do segundo estudo, fornecendo sustentação conceitual para a investigação da interface entre intervenção motora precoce e modulação neurobiológica.

4.2 DELINEAMENTO METODOLÓGICO DO ESTUDO EXPERIMENTAL

O Manuscrito 2 intitulado “*Intervenção fisioterapêutica precoce baseada no Conceito Neuroevolutivo Bobath promove ganhos neurológicos e adaptações purinérgicas em bebês nascidos prematuros*”, caracterizado como estudo piloto, prospectivo, de braço único, com delineamento quase experimental pré e pós-teste.

A população e amostra se compôs por 18 bebês nascidos prematuros de qualquer idade gestacional de nascimento até 18 meses de idade, sem diagnóstico estabelecido de PC, síndromes genéticas ou qualquer desordem neuromotora, oriundos de uma clínica de fisioterapia, sendo este número justificado por outros estudos encontrados na literatura disponível que utilizaram a mesma quantidade amostral (Romeo *et al.*, 2020; Romeo *et al.*, 2021; Uusitalo *et al.*, 2021).

O recrutamento da amostra ocorreu de maneira voluntária, uma vez ofertados aos pacientes que são encaminhados a esta clínica de fisioterapia especializada em Fisioterapia Pediátrica, a possibilidade da participação do estudo e as coletas de dados somente iniciou após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFFS, Campus Chapecó – SC, bem como a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (Apêndice A) pelos pais e/ou responsáveis legais do participante.

A pesquisa possuiu dois momentos distintos, pré e pós-intervenção, quando foram utilizados como instrumentos de coleta e execução dos dados de pesquisa: a abordagem terapêutica do Conceito Neuroevolutivo Bobath como instrumento interventivo; sexo, idade gestacional de nascimento, idade do bebê no momento da avaliação inicial e final, HINE e coleta de sangue para análise de marcadores inflamatórios, BDNF e componentes da sinalização purinérgica como instrumentos de avaliação pré e pós-intervenção.

Tanto as coletas pré e pós-intervenção, quanto as intervenções, foram realizadas na clínica de fisioterapia especializada em Fisioterapia Pediátrica e ocorreram de maio de 2025 a março de 2026.

O HINE, foi aplicado pela pesquisadora fisioterapeuta, especializada e devidamente capacitada, assim como a abordagem terapêutica do Conceito Neuroevolutivo Bobath, ambos exigem formação específica e qualificada para sua aplicação.

Já a coleta de sangue para mensurar os marcadores inflamatórios, analisar o BDNF e componentes da sinalização purinérgica, se deu por uma técnica de enfermagem, devidamente formada, especializada e com experiência em coletas com crianças há mais de 15 anos.

A avaliação do HINE foi aplicada antes e após as intervenções com o Conceito Neuroevolutivo Bobath, bem como a coleta de sangue para mensurar os marcadores inflamatórios, analisar o BDNF e componentes da sinalização purinérgica.

As coletas de sangue seguiram para posteriores análises bioquímicas, realizadas em dois momentos distintos, antes da aplicação da intervenção da abordagem terapêutica do Conceito Neuroevolutivo Bobath e após o seu término.

O sangue coletado foi encaminhado para as dependências dos laboratórios de pesquisa biológica da UFFS, Campus Chapecó – SC, e imediatamente submetidas ao processamento para separação dos componentes sanguíneos. Os tubos contendo EDTA foram inicialmente centrifugados a 3.500 rpm por 15 minutos, permitindo a separação do plasma. O sobrenadante correspondente ao plasma foi cuidadosamente aspirado, transferido para tubos Eppendorf devidamente identificados e mantido sob refrigeração até o congelamento. De maneira semelhante, o soro obtido após centrifugação dos tubos sem anticoagulante foi transferido para tubos Eppendorf identificados e mantido refrigerado até seu armazenamento definitivo.

Para o isolamento das células mononucleares, após a retirada do plasma, o *buffy coat* foi coletado e diluído em 1,5 mL de solução fisiológica. A suspensão celular foi cuidadosamente adicionada sobre 2 mL de Lymphoprep–Ficoll-Hypaque e centrifugada a 1.800 rpm por 30 minutos, promovendo a formação do gradiente de densidade e a separação da camada de células mononucleares. A camada contendo as células mononucleares foi cuidadosamente aspirada, transferida para um novo tubo Falcon e submetida à lavagem com solução fisiológica, completando-se o volume

para 12 mL, seguida de centrifugação a 1.500 rpm por 10 minutos. Após o descarte do sobrenadante, o *pellet* celular foi preservado. Nos casos em que houve contaminação por eritrócitos, realizou-se lavagem adicional com 4 mL de tampão hemolítico, seguida de centrifugação a 1.200 rpm por 10 minutos.

Ao final do processamento, o sobrenadante foi descartado e o *pellet* de células mononucleares foi ressuspenso em aproximadamente 300 µL de solução fisiológica, homogeneizado e transferido para tubos Eppendorf devidamente identificados. As amostras foram então armazenadas em freezer a -80 °C até a realização das análises laboratoriais.

As intervenções com a abordagem terapêutica do Conceito Neuroevolutivo Bobath respeitou 12 semanas de aplicação ou a equivalência desse período contado em atendimentos, sendo submetidos a dois atendimentos semanais de 45 minutos cada, conforme disponibilidade e rotina de cada participante, com horários organizados juntos aos pais e ou/responsáveis legais, respeitando outrossim rotinas específicas de cada um e todas as suas particularidades.

As coletas ocorreram no período de maio de 2025 a março de 2026.

Vale ressaltar que condições clínicas agudas, tais como: quadros infecciosos, virais ou bacterianos, febre de quaisquer naturezas, sintomas respiratórios agudos, episódios de vômito ou diarreia, bem como reações sistêmicas pós-vacina acompanhadas ou não de febre, irritabilidade ou mal-estar geral, foram impeditivos absolutos para a realização do atendimento, necessitando nesse sentido de reorganização dos horários e otimização para que os dois atendimentos semanais pudessem ser realizados.

Nas desistências ou exclusão por faltas ou diagnóstico de quaisquer outras doenças associadas previstas enquanto critérios de exclusão, foi possível novo recrutamento, respeitando tempo de aplicação da intervenção e todos os processos da pesquisa.

Aos participantes a devolutiva foi realizada após esta etapa de análise dos dados, divulgando assim, os resultados encontrados, através de um parecer fisioterapêutico impresso, contendo os dados da evolução do participante, juntamente com as análises bioquímicas, de maneira clara e de fácil entendimento, sendo apresentada e entregue ao seus pais e/ou responsáveis legais na clínica de fisioterapia especializada em Fisioterapia Pediátrica, onde todas as coletas pré e pós-intervenção, assim como as intervenções foram efetivadas.

4.3 CUIDADOS ÉTICOS

4.3.1 Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFFS, Campus Chapecó – SC, sob o protocolo nº 7.519.006 (Anexo A).

Esta pesquisa apresentou medidas que garantiram a liberdade de participação, a integridade do participante da pesquisa e a preservação dos dados que possam identificá-lo, garantindo, especialmente, a privacidade, sigilo, confidencialidade e efetivação sendo informado através do TCLE que foi devidamente assinado pelos pais e/ou responsável legal do pesquisado, assegurando dessa maneira a efetivação da pesquisa, junto aos pesquisados.

A pesquisa apresentou riscos e benefícios inerentes aos procedimentos realizados, previamente considerados e conduzidos em conformidade com os princípios éticos aplicáveis às pesquisas envolvendo seres humanos, com adoção de medidas destinadas à proteção, à segurança e ao bem-estar dos participantes.

4.4 AMOSTRA ESTUDADA

A amostra a ser estudada foi constituída de bebês nascidos prematuros de até 18 meses de idade, oriundas de uma clínica de fisioterapia especializada em Fisioterapia Pediátrica da cidade de Chapecó - SC.

4.4.1 Recrutamento e Caracterização da Amostra

Após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFFS, Campus Chapecó – SC, o recrutamento da amostra ocorreu de maneira voluntária, uma vez ofertados aos pacientes que são encaminhados a clínica de fisioterapia especializada em Fisioterapia Pediátrica, a possibilidade da participação do estudo.

Após esse contato inicial, disponibilizando o interesse em participar da pesquisa, foi combinado data e horário com cada participante para estabelecer a avaliação e coleta de sangue inicial, bem como a assinatura do TCLE, informando-os e detalhando sobre todos os procedimentos e etapas da pesquisa.

4.4.2 Critérios de Inclusão e Exclusão

Para os critérios de inclusão considerou-se qualquer raça, etnia, sexo ou classe social, bebês de nascimento prematuro, idade até 18 meses, nascimento por parto normal ou cesáreo, permanecido ou não hospitalizado, encaminhado ao serviço de fisioterapia com abordagem terapêutica através do Conceito Neuroevolutivo Bobath e que os pais e/ou responsáveis legais consentiram em participar da pesquisa assinando o TCLE.

Já os critérios de exclusão, por sua vez, compreenderam aqueles bebês com diagnóstico estabelecido de PC, síndromes genéticas ou qualquer desordem neuromotora, aqueles que estavam realizando outras abordagens terapêuticas concomitantes.

Figura 2 – Fluxograma da Composição da Amostra

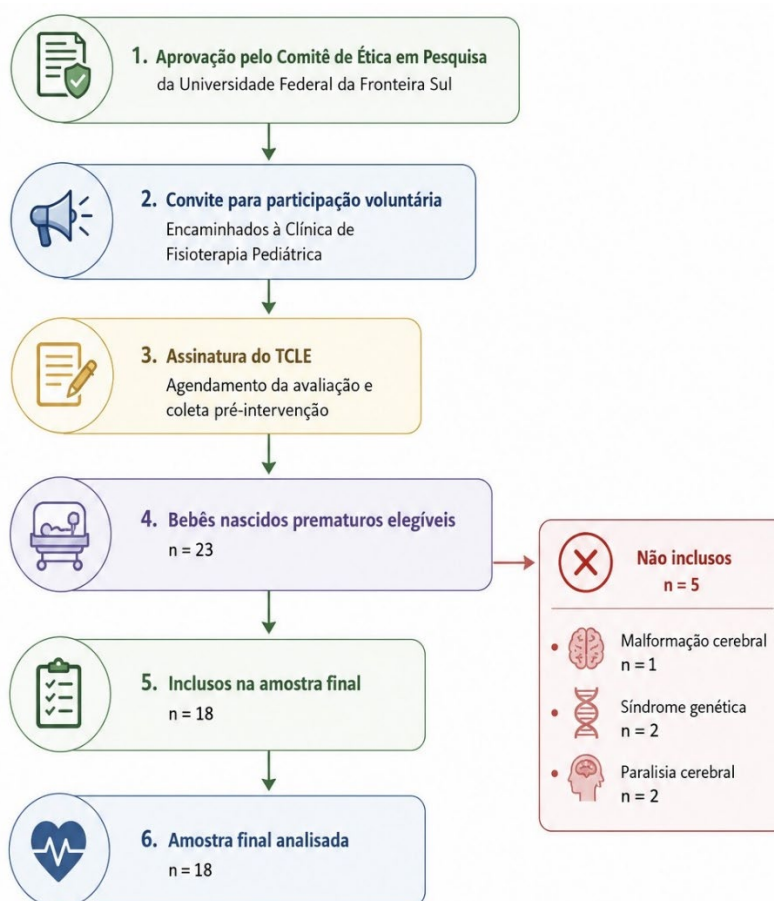


Figura 2 – Fluxograma da Composição da Amostra: Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFFS, os responsáveis foram convidados à participação voluntária na Clínica de Fisioterapia Pediátrica. Com a assinatura do TCLE e realização da avaliação inicial com coleta pré-intervenção, 23 bebês prematuros foram considerados elegíveis. Destes, 18 foram incluídos na amostra final e 5 excluídos por critérios clínicos. **Fonte:** Elaborado pelos autores, com base no Biorender, 2026.

4.5 PROCEDIMENTO PARA A COLETA DOS DADOS

4.5.1 Coleta e Processamento das Amostras de Sangue

A técnica de enfermagem foi protegida por luvas cirúrgicas descartáveis, coletado 3 mL de sangue venoso na veia cubital anterior com seringa e agulhas descartáveis esterilizadas com posterior tamponamento compressivo no local da punção.

Após a coleta, o sangue foi distribuído em dois tubos: um tubo contendo EDTA como anticoagulante e um tubo de soro. Esses tubos foram direcionados aos laboratórios da UFFS, Campus Chapecó – SC, para que linfócitos, soro e plasma fossem separados e armazenados em freezer a -80°C para posteriores análises.

4.5.2 Parâmetros Analisados

4.5.3 Análises Relacionadas aos Componentes da Sinalização Purinérgica

4.5.3.1 Ensaio Enzimáticos

Avaliação das enzimas que hidrolisam nucleotídeos e nucleosídeos de adenina em linfócitos. A atividade das enzimas NTPDase e 5'-Nucleotidase foi determinada em plaquetas segundo Pilla e colaboradores 1996, modificado por Lunkes *et al.* 2003, e a atividade da enzima E-NPP de acordo com o método de Furstenau *et al.* 2006.

A atividade da enzima E-NTPDase em linfócitos periféricos foi determinada como previamente descrito (Leal *et al.*, 2005b), onde a atividade da enzima é medida pelo conteúdo de fosfato inorgânico (Pi) liberado, usando-se um ensaio colorimétrico. Simplificadamente, 20 µL de amostra foram adicionadas ao meio de reação e pré-incubadas por 10 minutos a 37°C. A reação foi iniciada pela adição de substrato (ATP ou ADP) a uma concentração final de 2 mM e parada com ácido tricloroacético – TCA 10%. A reação foi resfriada em gelo por 10 minutos para posterior quantificação do conteúdo de Pi liberado (Chan *et al.*, 1986), utilizando o verde de malaquita como reagente colorimétrico e o KH₂PO₄ como padrão. A atividade enzimática específica foi

expressa em nanomol de Pi liberado por minuto por miligrama de proteína (nmol de Pi/min/mg de proteína).

A atividade da enzima ADA em linfócitos periféricos foi determinada de acordo com o protocolo já descrito por Guisti e Galanti 1984. Simplificadamente, 50 µL de amostra foi incubado com adenosina 21 mM (pH 6.5) a 37°C por 60 minutos. Este método é baseado na liberação direta de amônia pela ADA em excesso de substrato. Os resultados foram expressos em unidades por miligrama de proteína (U/mg de proteína). Uma unidade (1 U) de ADA é definido como a quantidade de enzima necessária para liberar 1 mM de amônia por minuto a partir da adenosina nestas condições de reação.

4.5.3.2 Níveis de ATPe

Para determinar quantitativamente o ATPe no soro, o Kit de Determinação de ATP comercial (Invitrogen®) foi usado. O ATP é quantificado usando bioluminescência da luciferase recombinante e seu substrato D-luciferina. O ensaio é baseado na necessidade de ATP pela luciferase para produzir luz, que foi avaliada em um comprimento de onda de 560nm.

4.5.4 Citocinas Pró e Anti-inflamatórias

Para determinação dos níveis de citocinas foi utilizado o kit BDTM Cytometric Bead Array (CBA), específico para IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- e interferon-gama (IFN-γ).

4.5.5 Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro

A análise do BDNF foi realizada utilizando kit ELISA para analisar o soro, conforme as instruções do fabricante: Kit ELISA para BDNF Humano (Thermo Fisher Scientific, Waltham, WA, EUA, número de catálogo EH42RB – 96 testes).

Todas as amostras foram analisadas utilizando os tampões, diluentes e substratos recomendados pelo fabricante e seguindo as diretrizes do mesmo para garantir a conformidade com o protocolo e minimizar erros de medição. Uma curva padrão de oito pontos foi colocada em cada placa. As amostras de soro foram diluídas quatro vezes, de

acordo com as recomendações do fabricante. A leitura foi realizada com um leitor de microplacas (Modelo Synergy H1, BioTek, Winooski, VT, EUA) em um comprimento de onda de 450 nm. A faixa de detecção para BDNF foi de 0,066 a 16 ng/mL, com sensibilidade de 80 pg/mL. Os coeficientes de variação (CV) intra-ensaio e inter-ensaio foram <12% e <10%, respectivamente.

4.5.6 Exame Neurológico Infantil de Hammersmith

O HINE possui em sua estrutura 26 itens que avaliam diferentes aspectos da função neurológica, que são divididos em cinco sessões, sendo elas: Nervos Cranianos; Postura; Movimentos; Tônus; Reflexos e Reações que são pontuados com Escores de 0 a 3 pontos, além da possibilidade de marcações de comentários e assimetrias encontradas em cada item, a serem pontuadas ao final das sessões.

Foi realizado preferencialmente em cama ou tatame no chão, desde que fosse possível deitar a criança em decúbito dorsal e não estivesse no colo, seja de terapeuta examinador, pais e/ou responsáveis legais, com duração de cerca de 15 minutos.

De maneira ideal, as avaliações foram executadas com a criança despida e de preferência sem fraldas, porém, sempre que a criança apresentou incômodos e o despir desconfortou ainda mais, retirou-se pelo menos os calçados, meias e vestimentas mais grosseiros.

Caso a criança fizesse uso de óculos e aparelhos auditivos, realizou-se a retirada, avaliando sem os dispositivos, fazendo nota a esses achados, em seguida observando a resposta com os dispositivos recolocados.

Os registros de pontuação, comentários e/ou assimetrias, foram realizados no formulário do Exame e no cálculo do Escore Global ao final. A ordem de realização dos testes não necessariamente seguiu o formulário, visto não alterar o resultado da avaliação e foi guiado pelo comportamento da criança, porém os itens de atenção visual e respostas auditivas foram realizadas inicialmente a avaliação, além de certificar-se que ocorressem mudanças na expressão facial e os movimentos espontâneos durante toda a avaliação.

A interpretação da HINE baseou-se nos valores de referência específicos para cada faixa etária. Em crianças com desenvolvimento típico, os escores considerados de normalidade (optimality scores) são ≥ 67 aos 3 meses, ≥ 70 aos 6 meses, ≥ 73 aos 9 e 12 meses e ≥ 74 aos 18 meses, representando o desempenho esperado em

aproximadamente 90% dos bebês nascidos a termo (Haataja *et al.*, 1999; Haataja *et al.*, 2003).

Além dos valores de normalidade, estudos longitudinais estabeleceram pontos de corte associados à alta probabilidade de PC em crianças com fatores de risco perinatais. Escores ≤ 56 aos 3 meses, ≤ 59 aos 6 meses, ≤ 62 aos 9 meses e ≤ 65 aos 12 meses apresentam elevada capacidade preditiva para o diagnóstico precoce de PC quando interpretados em conjunto com a história clínica, exames de neuroimagem e outras avaliações, como os General Movements Assessment (Romeo *et al.*, 2013). Aos 18 meses, um escore total inferior a 40 pontos está fortemente associado à paralisia cerebral não deambuladora (Romeo *et al.*, 2008).

Em crianças prematuras, a interpretação da HINE deve considerar a idade corrigida e as particularidades do desenvolvimento neurológico dessa população. Romeo e seus colaboradores 2016, demonstraram que os bebês prematuros podem apresentar escores discretamente inferiores aos observados em crianças nascidas a termo, mesmo quando apresentam evolução clínica favorável, reforçando a importância da utilização de valores de referência específicos e da análise longitudinal dos resultados.

O HINE foi aplicado no contato inicial com o bebê e reaplicado ao final de 12 semanas de tratamento através da abordagem terapêutica do Conceito Neuroevolutivo Bobath, a fim de gerenciar a função neurológica, os ganhos obtidos e monitorar os resultados.

Entre os principais limitantes, destaca-se a influência do estado comportamental do bebê no momento da avaliação. Irritabilidade, sono, fome, choro excessivo ou desconforto podem interferir no desempenho motor e na resposta aos estímulos, impactando o escore final. A idade corrigida, especialmente em prematuros, também deve ser rigorosamente considerada. A interpretação sem ajuste para prematuridade pode levar a classificações equivocadas quanto à maturidade neurológica. Além de fatores ambientais, como temperatura inadequada da sala, ausência de superfície apropriada para posicionamento ou interrupções durante o exame, também podem comprometer a qualidade da aplicação. Assim, embora o HINE seja uma ferramenta robusta e validada, sua aplicação exige rigor metodológico, treinamento específico e interpretação contextualizada dentro de uma avaliação neurológica abrangente (Haataja *et al.*, 1999; Romeo *et al.* 2026).

4.6 INTERVENÇÕES FISIOTERAPÊUTICAS

A intervenção fisioterapêutica foi realizada com frequência de duas sessões semanais, com duração média de 45 minutos cada, ao longo de 12 semanas consecutivas, totalizando 24 atendimentos por participante. As intervenções foram fundamentadas nos princípios do Conceito Neuroevolutivo Bobath Baby, com ênfase na organização sensório-motora e na promoção de experiências motoras compatíveis com o estágio de desenvolvimento corrigido (Bobath 1984; Mancini *et al.* 2004; Pagnussat *et al.* 2013).

A escolha da frequência e duração das sessões considerou evidências relacionadas à neuroplasticidade dependente de experiência, segundo as quais estímulos repetitivos, significativos e funcionalmente orientados favorecem reorganização sináptica e fortalecimento de circuitos neurais em desenvolvimento (Cotman; Berchtold, 2002; Petti, Lang; Woo, 2005). Em bebês prematuros, esse aspecto torna-se particularmente relevante, uma vez que o sistema nervoso se encontra em processo acelerado de maturação cortical, mielinização e organização das vias sensório-motoras (Kuban *et al.*, 2017; Galinsky *et al.*, 2018; Paton *et al.*, 2018).

Embora a intervenção tenha sido individualizada conforme as necessidades clínicas de cada bebê, foram adotados princípios norteadores comuns, assegurando padronização metodológica. Entre eles destacam-se a organização postural, modulação do tônus muscular, facilitação do controle cefálico e de tronco, estímulo à simetria corporal e promoção de experiências motoras ativas e funcionais (Bobath 1984; Cayo *et al.*, 2015; Gusman; Torre, 2010).

Cada sessão seguia uma sequência estruturada. Inicialmente, realizava-se o acolhimento do bebê e de seus pais e/ou responsáveis, com observação do estado comportamental, nível de alerta e sinais de autorregulação. Essa etapa fundamentava-se na compreensão de que o desempenho motor está diretamente relacionado à estabilidade neurocomportamental e à integração sensorial adequada. Em prematuros, a capacidade de autorregulação pode estar fragilizada, tornando essencial a organização prévia do estado comportamental para otimizar a qualidade da resposta motora (Hadders-Algra, 2018).

Na etapa subsequente, procedia-se à retirada mínima de roupas, considerando as particularidades sensoriais do prematuro. A hipersensibilidade tátil, alterações na

modulação sensorial e maior vulnerabilidade a estímulos ambientais excessivos justificam a necessidade de controle cuidadoso das entradas sensoriais. A redução de sobrecargas táteis e térmicas favorece estabilidade autonômica, melhora a atenção ao movimento e contribui para respostas motoras mais organizadas (Hadders-Algra, 2018).

A fase central do atendimento consistia nos manuseios terapêuticos, aplicados de forma direcionada aos objetivos funcionais estabelecidos para cada fase do desenvolvimento e para cada participante. Os estímulos eram graduados e repetidos dentro de contexto funcional significativo, respeitando os limites individuais e evitando sinais de estresse. Foram priorizados alinhamento postural, dissociação de cinturas, controle cefálico, organização de tronco e facilitação de transições posturais (Bobath 1984; Cayo *et al.*, 2015; Gusman; Torre, 2010; Mancini *et al.*, 2004).

Por fim, cada sessão era finalizada com estratégias de reorganização sensório-motora e estabilização fisiológica, assegurando retorno ao estado de conforto e equilíbrio autonômico. Orientações aos pais e/ou responsáveis eram fornecidas quando pertinente, promovendo continuidade dos estímulos no ambiente domiciliar e ampliando a intensidade da experiência sensório-motora fora do contexto clínico, oportunizando assim o modelo de intervenção centrado na família, baseando no contexto contemporâneo almejado pelo Conceito (Bobath 1984; Cayo *et al.*, 2015).

Junto dos manuseios terapêuticos específicos, utilizou-se de recursos como bolas, bancos, rolos, cueiros, redes e do próprio corpo do terapeuta como auxílio e em uma interação recíproca e dinâmica entre paciente e terapeuta, levando a ativação do processamento sensório-motor ideal para o desempenho de tarefas e a aquisição de competências e habilidades, durante a participação da atividade.

4.7 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa estatístico GraphPad Prism, versão 8.3. Inicialmente as variáveis quantitativas foram analisadas quanto a sua distribuição pelo teste de Shapiro-Wilk. Quando da distribuição normal, foram expressos como média $\pm$ desvio padrão e analisadas por meio do Teste t Student para amostras pareadas para comparação entre os momentos pré e pós-intervenção.

Para atender ao objetivo de explorar a associação entre as alterações nos

marcadores neurobiológicos periféricos e a função neurológica infantil, foi realizada análise de correlação entre variáveis individuais. Considerando a distribuição normal das variáveis analisadas, utilizou-se o coeficiente de correlação de Pearson (r) para avaliar a intensidade e a direção das associações entre as variações dos biomarcadores e a variação dos escores neurológicos.

Adicionalmente, para explorar o potencial preditivo das alterações nos biomarcadores sobre a variação dos escores neurológicos, foram conduzidas, considerando como variável dependente a variação do HINE e como variáveis independentes as variações dos biomarcadores que apresentaram correlação significativa.

O nível de significância adotado como critério de significância estatística foi de $p < 0,05$.

5 RESULTADOS

5.1.1 Manuscrito 1

O **Manuscrito 1** intitulado “*Molecular axis of vulnerability: P2X7 and A2A purinergic receptors, inflammation, and neurodevelopment in prematurity*”, foi submetido à revista *Biomedicine and Pharmacotherapy*, periódico internacional da área biomédica. Durante o processo de avaliação por pares, foram recebidos pareceres técnicos que contribuíram para o aprimoramento da estrutura do manuscrito, da apresentação dos resultados e da discussão dos achados.

Considerando as recomendações dos revisores e, principalmente, a relevância dos resultados relacionados à sinalização purinérgica, o manuscrito foi reformulado e direcionado para publicação. Entretanto, a publicação do manuscrito não pôde ser concretizada em razão da indisponibilidade de suporte financeiro para o pagamento das taxas de publicação exigidas pela revista.

Dessa forma, seguindo a orientação optou-se pela submissão à revista *Brain Behavior and Immunity*, periódico internacional de elevado impacto científico, especializado na interface entre neurociência, imunologia e comportamento, com ênfase em estudos sobre neuroinflamação, neuroplasticidade, sinalização molecular e biomarcadores envolvidos no desenvolvimento e na função do sistema nervoso. A escolha desse periódico fundamenta-se na elevada convergência entre seu escopo editorial e a temática abordada pelo manuscrito, especialmente no que se refere ao papel da sinalização purinérgica, dos receptores P2X7 e A2A e dos mecanismos neuroimunes associados à vulnerabilidade do cérebro em desenvolvimento, e encontra-se em processo de revisão.

A MOLECULAR AXIS OF VULNERABILITY: P2X7 AND A2A PURINERGIC RECEPTORS, INFLAMMATION, AND NEURODEVELOPMENT IN PREMATUREITY

Andressa Schneider Studt

Medicine Course, Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), SC-484, Km 02 - Fronteira Sul
Chapecó, SC, 89815-899 Brazil, andressa.studt@estudante.uffs.edu.br, orcid: <https://orcid.org/0009-0006-6759-2030>

Glícia Rezende Lemos de Almeida

Medicine Course, Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), SC-484, Km 02 - Fronteira Sul Chapecó, SC, 89815-899 Brazil, glicia.almeida@estudante.uffs.edu.br, orcid: <https://orcid.org/0009-0003-1225-3566>

Michele Breansini

Graduate Program in Biomedical Sciences, Federal University of Fronteira Sul, Chapecó Campus, Chapecó, SC, Brazil, e-mail: michele.breansini@estudante.uffs.edu.br, orcid: <https://orcid.org/0009-0006-9810-9881>

Dr^a Andreia Cardoso Machado - Corresponding author

Graduate Program in Biomedical Sciences, Federal University of Fronteira Sul, Chapecó Campus, Chapecó, SC, Brazil, e-mail: andreia.machado@uffs.edu.br orcid: <https://orcid.org/0000-0003-4243-8855>

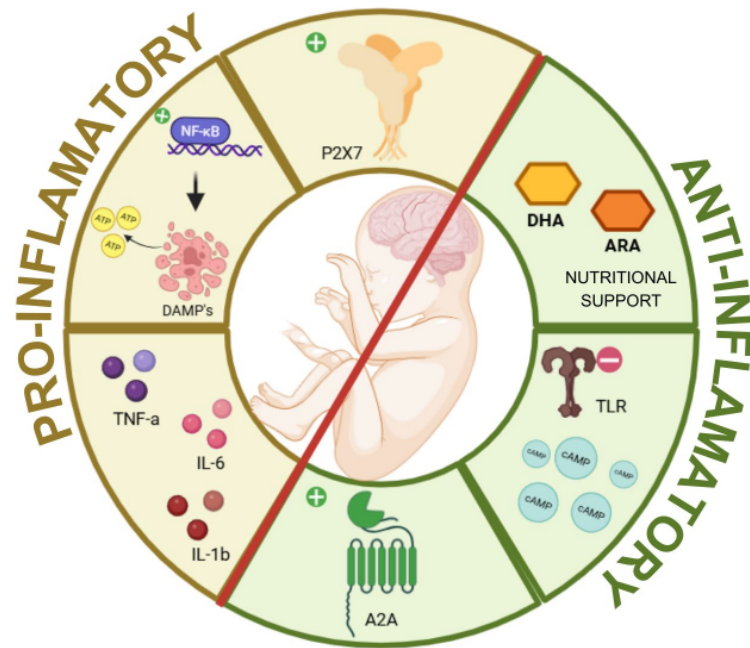
Corresponding author's address

Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), SC-484, Km 02 - Fronteira Sul Chapecó, SC, 898-1899, Brazil, andreia.machado@uffs.edu.br

ABSTRACT

Prematurity establishes a biological environment characterized by systemic inflammation, immunological immaturity, and deficiency of essential neural nutrients, promoting structural and functional alterations that may persist throughout life. Tissue injury and cellular stress promote the release of damage-associated molecular patterns, particularly extracellular ATP, which acts as an early signal of cellular damage. Accumulating evidence indicates that these factors converge to compromise myelination, cerebral connectivity, and neuroimmunological stability. In this context, the purinergic system acts as a central axis linking cellular damage to inflammation, highlighting the imbalance between P2X7 receptor activation, associated with pro-inflammatory signaling, and the adenosinergic pathway, which is associated with inflammation resolution. P2X7 receptors activation stimulates inflammasome signaling and cytokine release, whereas ATP degradation to adenosine favors A2A-mediated anti-inflammatory responses. This imbalance drives cytokine amplification, white matter vulnerability, and alterations in neurodevelopment, while also highlighting therapeutic opportunities involving P2X7 antagonists, A2A agonists, enzymatic modulation, and DHA/ARA supplementation. Important gaps persist regarding the temporal dynamics of these pathways, the safety of pharmacological interventions, and the combined impact of nutritional interventions. Overall, current evidence supports purinergic modulation as a promising therapeutic strategy to reduce neuroinflammation and to improve neurodevelopmental outcomes in this highly vulnerable population.

Key-Words: Purinergic Agents; Premature Birth; Inflammation; Neurodevelopment



1. INTRODUCTION

Premature birth, defined as birth occurring before the 37th week of gestation, is one of the leading causes of infant mortality worldwide and remains a major public health challenge [1]. Despite advances in neonatal care, preterm infants continue to face a higher risk of adverse outcomes, including morbidity and neurodevelopmental impairments [1]. Preterm birth disrupts the process of brain maturation, which primarily occurs during the third trimester of gestation [2], exposing the neonate to an extrauterine environment characterized by hypoxia, inflammation, and clinical instability [3, 4]. These conditions lead to lasting structural and functional alterations, resulting in motor and cognitive impairments [5].

Inflammation plays a central role in this context, as excessive activation of cytokines, such as interleukins and TNF- α (tumor necrosis factor alpha), is associated with white matter disorganization and impaired myelination [1, 6]. This response is further exacerbated by the immune immaturity of preterm infants, characterized by reduced production of regulatory cytokines and a limited capacity for homeostatic control [7]. The purinergic system emerges as a key link between immune responses and neurodevelopment, regulating inflammatory and neuroprotective processes through extracellular ATP and adenosine signaling via P2 and P1 receptors, respectively [8, 9]. An imbalance between these pathways may intensify neuroinflammation and compromise brain maturation.

Nutritional factors also modulate these responses. Deficiency in long-chain polyunsaturated fatty acids, such as DHA and ARA, a condition common in preterm infants, is associated with increased levels of inflammatory cytokines and poorer neurological outcomes [10, 11]. The interaction between these nutrients and the purinergic system suggests a functional axis that influences both inflammation and neural development. Accordingly, the present study reviews the evidence on the relationship between prematurity, inflammatory profile, and the purinergic system, highlighting their interconnections with neurodevelopment and potential clinical implications.

2. PREMATURITY AND NEURODEVELOPMENT

Fetal neurodevelopment is a highly regulated and sequential process involving neurulation, neuronal proliferation, migration, differentiation, and cortical organization, which collectively shape the structural and functional maturation of the central nervous system during gestation [12]. The period spanning the third trimester of gestation and the first months of extrauterine life represents a critical phase of this process [2]. Early disruption of this physiological progression due to preterm birth, combined with factors such as clinical instability, exposure to adverse hospital environments, and systemic inflammatory processes, may lead to persistent structural and functional alterations in the preterm brain, with consequences for cognitive, motor, and behavioral domains [1, 3, 4, 5, 13], as illustrated schematically in figure 2.

The development of the central nervous system begins between weeks 5 and 7 of gestation with the formation of the neural tube [12]. Evidence suggests that purinergic signalling participates in this process by modulating the proliferation, differentiation, and migration of neural stem cells and neural progenitor cells, thereby influencing neurodevelopment from the fetal period onward, as shown in figure 1 [14].

One study demonstrated that P2X3 receptors, expressed in the hindbrain neural tube of rats at embryonic day 11, contribute to the development of the autonomic nervous system [15] and their deletion was associated with the elimination of vagal ionic currents [14]. The P1 receptor family also plays an important role in brain maturation. Experiments in mice have shown that administration of these receptor antagonists during gestation can delay neuronal migration, interfering with brain maturation and resulting in subsequent memory impairment [16].

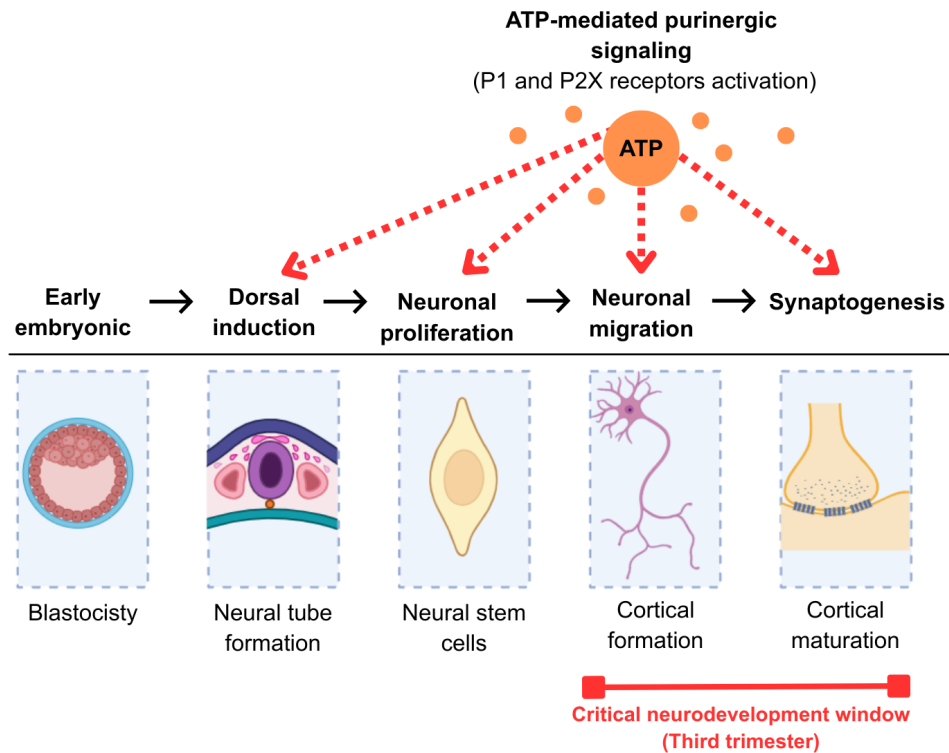


Figure 1 - ATP-mediated purinergic signaling during neurodevelopment: This schematic illustrates the role of ATP-mediated purinergic signaling across key developmental processes, including early embryonic development, dorsal induction, and neural tube formation, neuronal proliferation from neural stem cells, neuronal migration contributing to cortical organization, and synaptogenesis associated with cortical maturation. The figure also highlights a critical neurodevelopmental window during the third trimester, when neuronal migration and synaptic maturation are particularly active.

Prematurity is one of the leading causes of infant morbidity and mortality worldwide [17], with significant implications for both short and long-term neuropsychological development [18].

Regarding cerebral metabolism, studies by Tomiyasu *et al.* [3] demonstrated, using magnetic resonance spectroscopy (MRS), that preterm neonates with very low birth weight (VLBW < 1500 g) exhibit atypical metabolic profiles, notably a reduced rate of increase of metabolites such as total N-acetylaspartate (tNAA), a well-established marker of neuronal integrity and maturation. Furthermore, according to the authors, children with a slower increase in tNAA concentration in the deep gray matter between 34 and 42 weeks of post-menstrual age showed significantly lower developmental quotient (DQ) scores between 3 and 4 years of age, particularly for scores below 85. The observed association was more robust than associations traditionally reported using the tNAA/tCho ratio, suggesting that the measurement of absolute metabolite concentration may represent a more sensitive early biomarker of cerebral maturation. In addition, the presence of clinical conditions such as sepsis and bronchopulmonary

dysplasia were more frequently associated with these metabolic alterations, indicating that systemic inflammatory insults during the neonatal period can significantly compromise the bioenergetic function of the developing central nervous system [3].

The functional architecture of the preterm brain also exhibits marked modifications, particularly in the organization and variability of functional connectivity. Using resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI), França *et al.* [4] demonstrated that preterm neonates exhibit altered dynamic functional connectivity (dFC) patterns, including lower mean synchronization and reduced cerebral metastability—an index of neural network flexibility and adaptability. Six distinct brain states were identified, with preterm infants being more prone to remain in states of regional connectivity (such as occipital and sensorimotor states) and less likely to remain in states of global synchronization, compared to term neonates. The higher occupancy of the sensorimotor state was negatively associated with cognitive and motor scores assessed by the Bayley Scales of Infant Development (Bayley-III), and positively associated with atypical behavioral traits identified by the Q-CHAT, a screening tool for early signs of the autism spectrum disorder [4]. Such findings demonstrate that, even in the neonatal phase, dFC can serve as a relevant functional marker of cerebral organization and the risk of future cognitive and socioemotional dysfunctions.

These structural and functional alterations overlap with a systemic context marked by inflammation, immunological immaturity, and hemodynamic instability. The editorial by Spoto [1] highlights the role of inflammatory biomarkers, such as peptides detected in umbilical cord blood, which have shown promise in predicting hypoxic-ischemic encephalopathy and myelination disorders, through the inhibition of oligodendrocyte progenitor maturation. Early alterations in cerebral white matter, such as volume reduction, diffuse punctate lesions, and deficient myelination, have been identified by advanced neuroimaging techniques, such as Diffusion Kurtosis Imaging (DKI) and synthetic magnetic resonance imaging, which have been shown to be more sensitive than conventional methods in detecting subtle structural abnormalities in preterm infants with or without intracranial hemorrhage [1]. This evidence points to the existence of an inflammatory cascade that negatively affects the maturation of white matter and cortical gray matter, impacting critical structures such as the thalamus, the cerebellum, and the internal capsule tracts—regions extensively implicated in motor, sensory, and cognitive development.

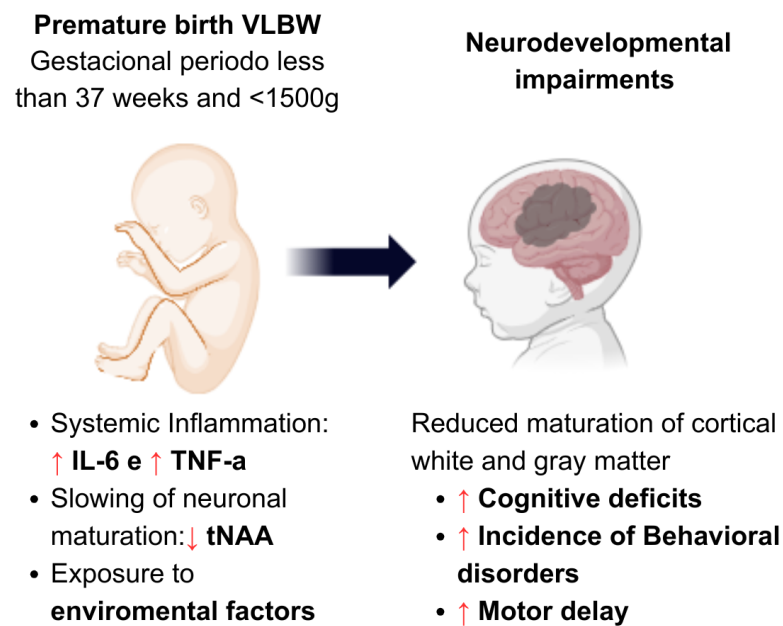


Figure 2 - Impact of Extreme Prematurity on Intrauterine Brain Development and Neurodevelopmental Outcomes: The diagram illustrates how extreme prematurity interrupts intrauterine brain development, potentially promotes systemic inflammation, ultimately contributing to impaired neurodevelopmental outcomes through inflammatory and developmental disruptions.

In addition, psychosocial and environmental factors significantly modulate the impact of prematurity on neurodevelopment. Kvaratskhelia [5] demonstrated that low educational and socioeconomic status of the parents, particularly maternal status, is strongly associated with poorer cognitive outcomes. Furthermore, the authors also associated parental stress—which is frequently observed after preterm birth—with dysfunction in the mother-infant relationship and compromised emotional and communicative development in the child. Longitudinal studies, such as the “Hamburg Study” and other European cohorts, indicate that the effects of psychosocial adversity can, in certain cases, exceed the isolated effects of prematurity in predicting cognitive deficits, underscoring the importance of integrated and early interventions.

In this context, early intervention programs emerge as central tools for mitigating neurological risks. Despite methodological variability across studies, Aita [13] demonstrated that individualized interventions, such as the Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program (NIDCAP), promote significant improvement in neurodevelopment during the first days of corrected age. However, the overall quality of evidence is still considered low, highlighting the need for greater

standardization of instruments and longitudinal follow-up to assess the long-term effects of these strategies, especially in more vulnerable populations.

3. NEONATAL SYSTEMIC INFLAMMATION: MECHANISMS AND BIOMARKERS

Premature neonates exhibit an intrinsic immune immaturity, rendering them more susceptible to infections, primarily due to the immaturity of innate and adaptive immune cells, especially in the first weeks of life [6]. This immaturity manifests as marked differences in leukocyte composition, including lower adjusted counts of neutrophils, basophils, and non-cytotoxic T cell subsets, along with a higher proportion of immature granulocytes, reflecting the progressive adaptation of the neonatal immune system [6].

The immunological profile of extremely preterm infants (23–32 weeks) also differs from that of term neonates within the adaptive immune compartment, showing a lower proportion of CD4⁺ and CD8⁺ memory T cells, although regulatory T cells (Tregs) are present in comparable proportions across groups, suggesting distinct maturation patterns [6]. Helper T cells (T_h) play a fundamental role in coordinating the immune response through the production of specific cytokines after activation by antigen-presenting cells (APCs), while Tregs play a critical role in limiting excessive responses and maintaining immunological tolerance [19].

Hibbert [6] also observed that infants who developed late-onset sepsis exhibited a lower proportion of Tregs over time, along with higher levels of immature granulocytes, in addition to differences in the dynamics of inflammatory monocytes. This pattern indicates that, despite presenting some signs of immune activation, these neonates maintain a functionally immature immune system, contributing to greater susceptibility to severe infections [6].

Complementary studies [20] demonstrate that neonatal sepsis is associated with low HLA-DR expression on monocytes, a subtype of major histocompatibility complex class II (MHC-II), which compromises antigen presentation to CD4⁺ T lymphocytes and reduces phagocyte activation, as illustrated in figure 3 - a phenomenon similar to the immune dysfunction observed in septic adults. Thus, although some subgroups of preterm infants exhibit inflammatory activation, phagocytic functionality remains reduced, contributing to a higher risk of infectious complications.

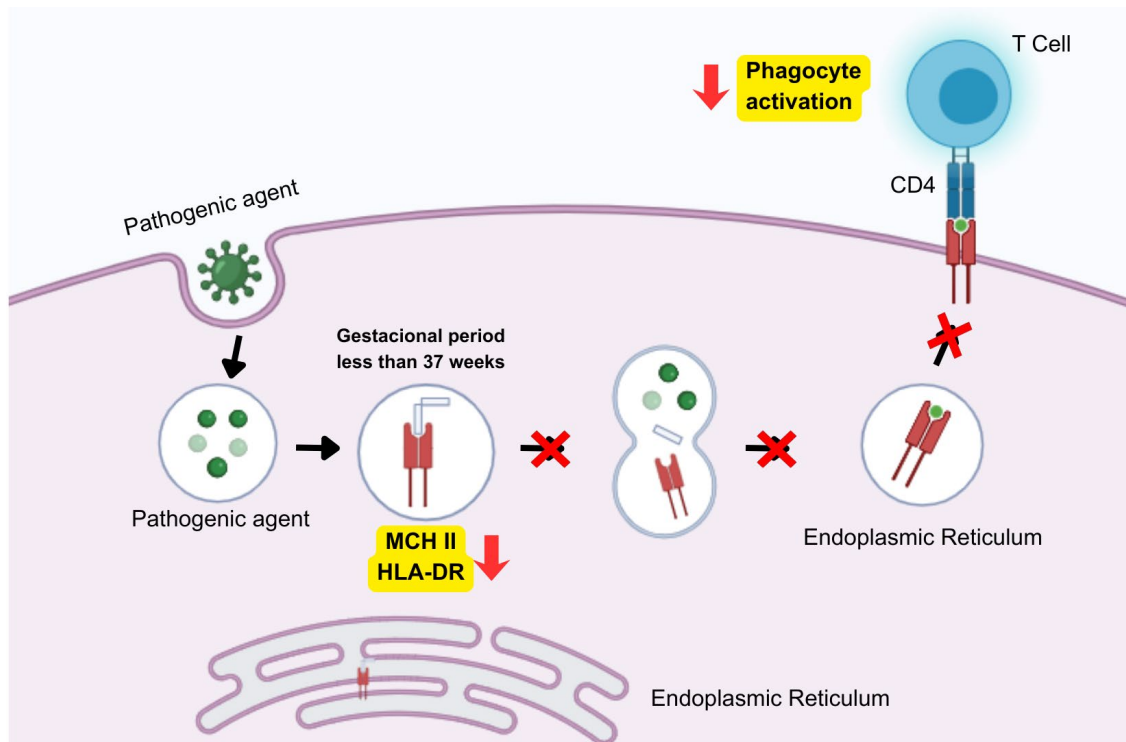


Figure 3 - Reduced HLA-DR impairs CD4+ T-cell activation in neonatal sepsis: This diagram illustrates how reduced HLA-DR (MHC-II) expression on APCs, particularly monocytes, compromises adaptive immunity in neonatal sepsis. The defect in antigen presentation prevents CD4+ T-cell activation. This failure, in turn, hinders the delivery of essential licensing signals {IFN-gamma, CD40L} that normally induce the phagocyte's "kill switch".

However, studies by Strunk *et al.* [7] demonstrated that the elevation of baseline levels of cyclic AMP (cAMP) in preterm infants is associated with increased production of the inflammatory cytokines interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) after stimulation via Toll-like Receptors (TLRs), indicating an amplified inflammatory response, given that cAMP acts as an anti-inflammatory modulator in mature immune systems [21]. Blocking cAMP signaling reduced the production of these cytokines, suggesting that cAMP directly contributes to inflammatory hyper-responsiveness in very preterm infants. The authors also highlight that the absence of a proportional increase in IL-10 indicates an imbalance between pro and anti-inflammatory signals, which reinforce immune immaturity and points to cAMP as a potential therapeutic target for preventing or treating uncontrolled inflammatory responses in extremely preterm neonates.

Similar studies have demonstrated that neonatal immune responses rely heavily on TLR-mediated signaling pathways that regulate the production of inflammatory cytokines [22, 23]. In this context, cAMP has emerged as an important intracellular regulator of these pathways, modulating cytokine production following TLR stimulation.

These cytokines, particularly IL-6 and TNF- α , can influence brain development during early life, and their dysregulated expression has been associated with long-term neurobehavioral alterations through immune-mediated effects on neural maturation and circuit formation [24]. This is particularly relevant in preterm infants, whose developing brain is highly vulnerable to inflammatory mediators during critical stages of neurodevelopment.

Another relevant biochemical aspect of the inflammatory profile of preterm neonates involves long-chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFAs), such as arachidonic acid (ARA) and docosahexaenoic acid (DHA), which act as essential nutrients for cerebral, visual, and immunological development, with a significant mother-to-fetal transfer occurring during the third trimester of gestation [10]. DHA is involved in neuronal membrane formation and synaptic plasticity, while ARA contributes to cell signaling, inflammation regulation, and vascular development [25]. Preterm infants, because they are born before this critical period, exhibit drastically reduced plasma levels of these fatty acids, placing them at increased risk for neurodevelopmental impairments and other complications, such as bronchopulmonary dysplasia, intraventricular hemorrhage, and necrotizing enterocolitis [10].

Klevebro [10] demonstrated that 57 proteins identified from plasma proteome analyses of neonates are associated with ARA and/or DHA levels. Among these, 41 proteins (72%) are related to inflammation, including pro and anti-inflammatory cytokines, chemokines, receptors, and regulators of the innate and adaptive immune response. The inflammatory cytokines IL-6 and CCL7 (MCP-3) were negatively associated with ARA and DHA levels, indicating that higher levels of these fatty acids are associated with lower levels of these pro-inflammatory cytokines. Supplementation with ARA and DHA, maintaining an appropriate ratio (generally ARA $\geq$ DHA), is important to mimic fetal levels and promote better clinical and developmental outcomes. This supplementation should be considered during the neonatal period to meet recommendations and potentially alleviate inflammatory conditions [10].

Despite this, studies by Strunk [7] indicate that levels of TNF- α , IL-1 β , IL-6 and IL-10 induced by lipopolysaccharide (LPS), a component of the Gram-negative bacterial wall used to simulate infection and activate the immune system—were consistently higher in the blood of term neonates than in preterm infants, in both

peripheral and cord samples. This pattern further suggests a reduced capacity for inflammatory response in preterm infants.

In summary, the preterm neonate presents with an immature immune system, characterized by a reduced or irregular capacity for protective response and inflammatory regulation [25], despite exhibiting increased expression of some inflammatory cytokines under specific influences [10]. This fragility makes any stimulus— whether infectious or inflammatory— potentially sufficient to trigger an exacerbated response, often disproportionate and dysregulated [26]. In this sense, these findings suggest that the fragility and lower responsiveness of the immune system in these infants contributes to worsening tissue injuries and significant compromise of neurological and systemic development.

4. PURINERGIC RECEPTORS AND INFLAMMATION

Preterm newborns present an altered inflammatory profile, characterized by imbalances in immune responses and cytokine production. Therefore, it is important to understand how the purinergic system participates in the regulation of this inflammation and its impacts on neurodevelopment. Inflammation is a complex biological response to harmful stimuli, such as infections, tissue injury, and irritating agents, and is essential for the restoration of homeostasis and the host defense [9]. It is a dynamic mechanism that involves the activation of immune system cells and the release of inflammatory mediators, including cytokines, chemokines, and reactive oxygen species [27]. Under physiological conditions, this response is self-limited; however, when dysregulated or sustained, it may become chronic and contribute to the development of several diseases, including neurological injuries [9].

In this context, the purinergic system emerges as a central link between harmful stimuli and the inflammatory response, mediating acute and chronic processes in various tissues, including the central nervous system [9]. The purinergic system is composed of purine nucleotides, especially adenosine triphosphate (ATP) and adenosine diphosphate (ADP), as well as enzymes, transporters, and receptors involved in the signaling pathways involved in physiological processes, including metabolism, tumorigenesis, reproduction, and immunity [28]. These extracellular nucleotides act on receptors of the P1 and P2 families. One of the main receptors involved in this process is P2X7 (P2X7R), an ion channel widely expressed in immune

and glial cells and activated by high concentrations of ATP, as occurs in situations of injury or infection [27, 29]. Activation of P2X7R leads to the release of pro-inflammatory cytokines, such as interleukin-1 beta (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor alpha (TNF- α), through distinct pathways [8, 30], as illustrated in figure 4.

Interleukin-1 β (IL-1 β), for example, is released through activation of the NLRP3 inflammasome in response to P2X7R stimulation. Its excessive release has been associated with the exacerbation of neuroinflammation [31] and has been implicated in neurological disorders [27]. Macropore formation resulting from prolonged P2X7R activation facilitates the continuous release of ATP, thereby amplifying inflammation and contributing to a potential “cytokine storm,” which has been implicated in pathophysiology of psychiatric disorders [29, 32, 33].

Interleukin-6 (IL-6), another cytokine modulated by the purinergic system, can be secreted by microglia and astrocytes in response to P2X7R activation [34]. This protein can be produced by several cell types, such as monocytes, activated T cells, endothelial cells, and fibroblasts. Its production is induced by inflammatory stimuli. The biological functions of IL-6 include stimulation of B and T cells, induction of fever, and acting as a neuroendocrine mediator [35]. Evidence suggests that, within the central nervous system, IL-6 overproduction may lead to persistent activation of glial cells, increased blood–brain barrier permeability, and the release of inflammatory mediators that contribute to tissue damage. The study data demonstrate that chronically elevated secretion of this cytokine is associated with autoinflammatory neurological conditions, characterized by uncontrolled inflammation and progressive functional impairment, highlighting its central role in the pathogenesis of neuroinflammatory diseases [36].

Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) is also strongly influenced by purinergic signaling. It is a low-molecular-weight cytokine with a wide range of immunological effects, such as immunomodulation and antiviral function [37]. This cytokine constitutes a key mediator of inflammatory responses, triggering leukocyte activation, cell proliferation, and apoptosis [37]. Although its release does not depend on the inflammasome, TNF- α is secreted through mechanisms mediated by the TNF-converting enzyme (TACE), whose activation is stimulated by ATP via P2X7R [8]. In the central nervous system, the exacerbated release of this cytokine, mediated by purinergic activation, may contribute to neuroinflammatory processes associated with glial dysfunction and tissue damage, negatively impacting neuronal integrity and the maturation of brain tissue—features directly related to neurodevelopment [36].

Conversely, interleukin-10 (IL-10), which exerts anti-inflammatory effects, is mainly regulated by adenosine receptors of the P1 family, such as A2A, which are activated following ATP degradation [38]. This cytokine plays an important role in controlling inflammation by inhibiting the production of TNF- α and IL-1 β [39, 40]. Its modulatory activity is also associated with the limitation of glial activation and the protection of neural structures against the effects of pro-inflammatory mediators, making it essential for preserving the cerebral environment and, consequently, in maintaining healthy neurodevelopment.

The regulation of these cytokines by the purinergic system therefore emerges as an important control point of neonatal inflammation. The predominance of P2X7R-mediated signaling in a context of elevated ATP favors neuroinflammation, whereas the effects of adenosine on A2A receptors may attenuate damage by promoting immunomodulatory responses [39, 41]. In preterm infants, an imbalance between these pathways may lead to dysregulated inflammatory responses, impairing neurodevelopment and increasing the risk of permanent injuries to the nervous system. Thus, the balance between extracellular ATP and adenosine, as well as between the purinergic receptors P2X7 and A2A, emerges as a promising therapeutic axis to limit inflammatory damage associated with extreme prematurity.

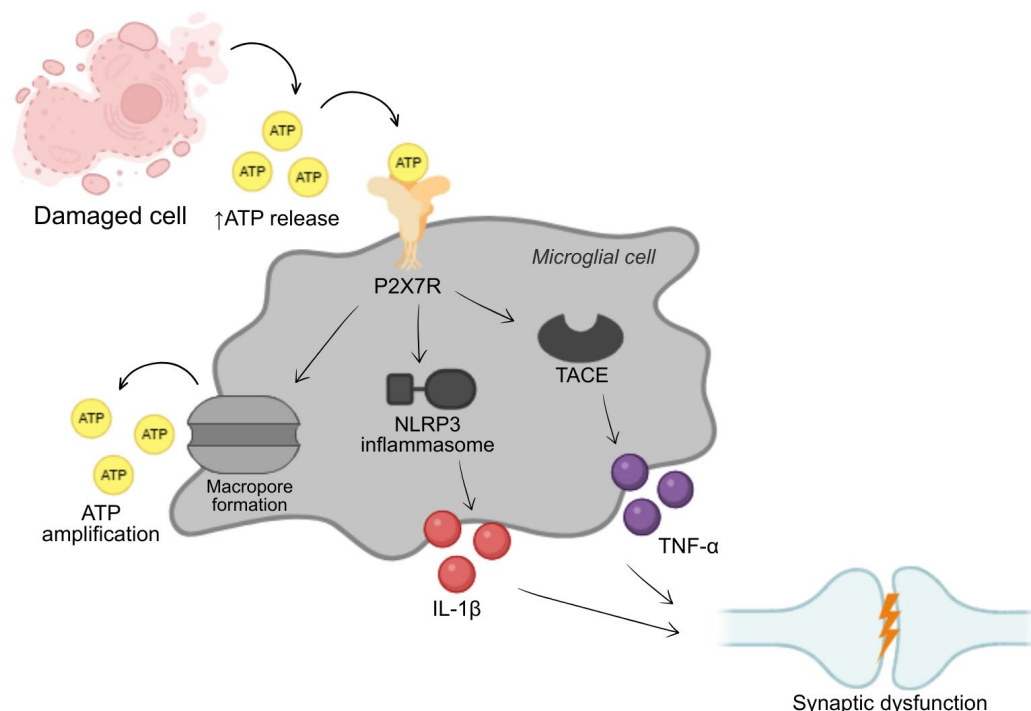


Figure 4 - P2X7 receptor-mediated neuroinflammatory cascade. Cell damage triggers the extracellular release of ATP, which acts as a potent signaling molecule to activate P2X7 receptors (P2X7R) on the

microglial cells Prolonged P2X7R activation leads to macropore formation, resulting in a positive feedback loop of ATP amplification that sustains the inflammatory stimulus. Intracellularly, two pro-inflammatory pathways are illustrated: the activation of the NLRP3 inflammasome, which processes and releases mature IL-1 β , and the activation of the TNF-converting enzyme (TACE), which cleaves transmembrane TNF into its soluble, active form (TNF- α). The excessive release of these cytokines culminates in synaptic dysfunction, potentially compromising neuronal connectivity and maturation in the vulnerable preterm brain. In contrast, anti-inflammatory signaling mediated by adenosine A2A receptors may counterbalance these pathways.

5. INTERCONNECTIONS BETWEEN PREMATURITY, INFLAMMATION, AND THE PURINERGIC SYSTEM

Considering the interrelated aspects of prematurity, neurodevelopment, inflammation, and the purinergic system, this section aims to integrate these elements through a correlational approach that highlights potential direct and indirect interactions - particularly those involving purinergic signaling - in the inflammatory profile of preterm neonates, emphasizing shared mechanisms and their molecular implications.

The purinergic system can be considered a central regulator at the interface between lipid metabolism and immune responses, constituting a fundamental axis in the modulation of inflammation during the neonatal period. Extracellular ATP, released under conditions of cellular stress, acts as a key damage-associated molecular pattern (DAMP) and represents an early signal of tissue damage in preterm neonates. Upon binding to the P2X7 receptor, ATP triggers the assembly of the NLRP3 inflammasome, leading to the activation of caspase-1 and the maturation and release of IL-1 β . This cytokine acts as a key amplifier of the inflammatory response, promoting the production of additional pro-inflammatory mediators, such as reactive oxygen species, nitric oxide, and TNF- α , and establishing a self-sustaining cycle of cellular damage and ATP release. Evidence also suggests that this mechanism may extend beyond the neonatal compartment, to maternal immune activation and contributing to inflammatory propagation across the maternal–fetal interface, thereby linking systemic inflammation to adverse neurodevelopmental outcomes [42].

In this context, ATP signaling is also associated with increased IL-6 production through activation of P2X7 receptors, thereby amplifying inflammation [43]. In contrast, its degradation to adenosine leads to the activation of P1 receptors (A1, A2A, and A2B), which promote anti-inflammatory signaling through inhibition of the NF- κ B cascade [44]. In this regard, the essential polyunsaturated fatty acids arachidonic acid (ARA) and docosahexaenoic acid (DHA), as presented in the previously discussed

studies [10], emerge as important modulators of this purinergic switch. These fatty acids regulate the balance between the ATP-dependent pro-inflammatory pathway and the adenosine-dependent anti-inflammatory pathway.

Although arachidonic acid (ARA) is traditionally associated with the formation of pro-inflammatory eicosanoids, such as prostaglandins and leukotrienes, during the neonatal period it may also exert a regulatory role by favoring initial immune homeostasis and immune maturation [10]. Docosahexaenoic acid (DHA), in turn, is widely recognized for its anti-inflammatory properties, acting in the resolution and containment of the inflammatory response [11, 45]. Klevebro [10] demonstrated that higher levels of DHA and ARA are negatively associated with the secretion of IL-6 and monocyte chemoattractant protein-3 (MCP-3), suggesting a modulatory role of both fatty acids in NF- κ B activation. This regulation is particularly relevant, as chronic IL-6 secretion is associated with the development of autoinflammatory neurological conditions in preterm infants [36].

Low basal levels of DHA and ARA in preterm infants favor higher IL-6 concentrations [10], thereby promoting a chronic inflammatory state in preterm-born neonates, particularly within neural tissue. This relationship is believed to occur through multiple interrelated mechanisms. Both fatty acids act as precursors of pro-resolving mediators and constitute essential structural components of cellular membranes; therefore, their reduced levels would impair the availability of substrates for the synthesis of specialized pro-resolving mediators (SPMs)—such as lipoxins, resolvins, protectins, and maresins—and would alter the organization of membrane microdomains involved in immune signal transduction [11, 45]. This combination of factors, although not fully elucidated, is consistent with increased immune cell sensitivity to the activation of pro-inflammatory pathways, including NF- κ B, thereby favoring enhanced IL-6 production.

Moreover, this persistent state may be associated with a phenomenon known as the “IL-6 amplifier” (IL-6 Amp)—a positive feedback loop of NF- κ B activation mediated by the IL-6–STAT3 axis, in which synergistic interactions between these pathways induce the maintenance and hyperactivity of NF- κ B [46]. Although the detailed molecular mechanisms remain under investigation, converging proteomic and clinical data support the hypothesis that low availability of DHA and ARA contributes to sustained activation of inflammatory pathways, such as NF- κ B, and to increased IL-6 production in preterm infants. The constant inflammatory stress arising from this

scenario is associated with cellular damage and the consequent release of damage-associated molecular patterns (DAMPs), such as ATP—an agonist of purinergic P2X7 receptors [43]—which contributes to the maintenance of the inflammatory state through purinergic signaling, as illustrated in figure 5.

Thus, adequate levels of ARA and DHA would contribute to reducing inflammation not only through their direct effects on lipid mediators and cytokines but also through their interaction with the purinergic system. By decreasing ATP release and favoring adenosinergic signaling, these fatty acids would attenuate neonatal inflammation and protect neural tissue. Therefore, during the early postnatal period, low levels of ARA and DHA act synergistically to promote an enhanced inflammatory state, evidenced by increased expression of IL-6 and MCP-3, largely through their modulation of purinergic signaling pathways that mediate the immune response [10, 11, 43-45].

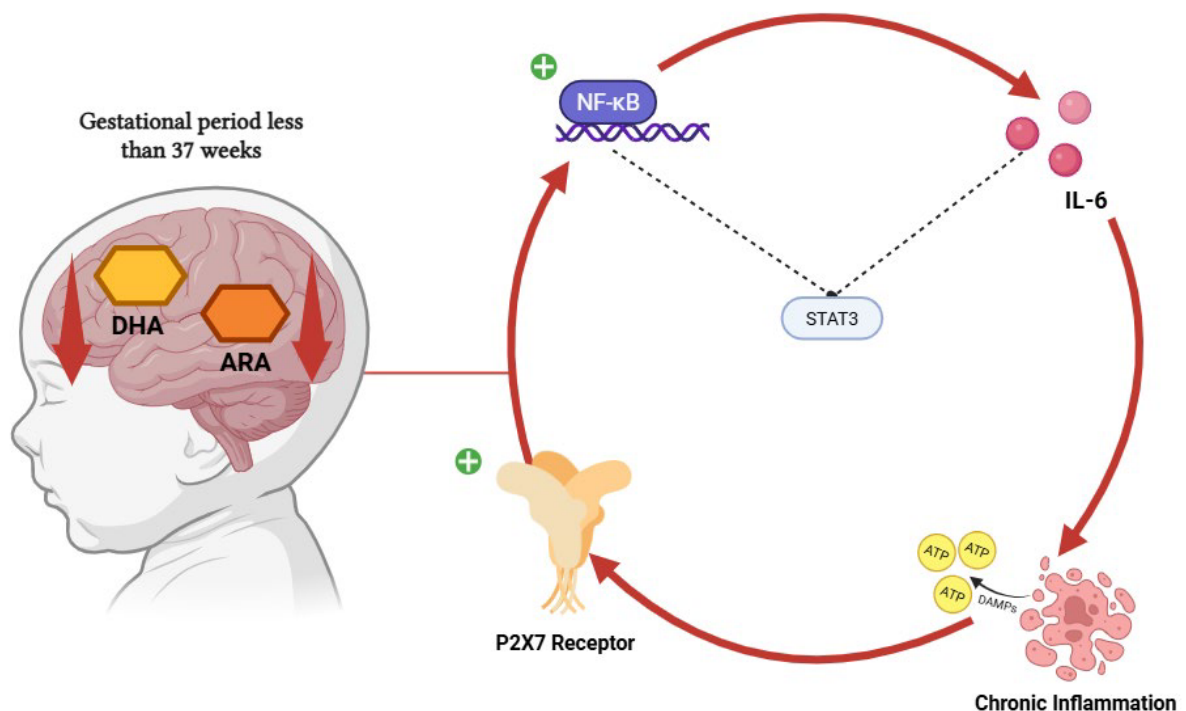


Figure 5 - Integration of prematurity, DHA/ARA deficiency, purinergic activation, and increased IL-6: Prematurity (<37 weeks) is associated with reduced baseline levels of DHA and ARA, which limits the synthesis of pro-resolving lipid mediators and compromises the stability of membrane microdomains involved in immune signaling. This deficiency increases cellular sensitivity to inflammatory stimuli, including activation of the NF-κB pathway, resulting in increased IL-6 production. Chronic inflammation induces the release of DAMPs, especially ATP, which activates P2X7 receptors and amplifies the pro-inflammatory response. The increase in IL-6 reinforces this cycle through the activation of the IL-6–STAT3 axis, contributing to sustained inflammation in the neonatal period.

The available evidence also identifies TNF-α as a key mediator at the interface between prematurity, inflammation, and purinergic signaling. In newborns, plasma

adenosine concentrations are higher than in adults, which activates adenylyl cyclase, increasing cAMP production [7]. As demonstrated by Strunk and colleagues [7], in term infants a negative correlation is observed between cAMP levels and pro-inflammatory cytokines, such as TNF- α , and a positive correlation with anti-inflammatory cytokines, such as IL-10. In contrast, preterm infants exhibit increased cAMP levels are paradoxically associated with increased TNF- α production, indicating an imbalance between pro- and anti-inflammatory pathways resulting from the immaturity of cAMP-mediated intracellular signaling.

This imbalance is further exacerbated by alterations in the extracellular purinergic axis, in which elevated ATP concentrations, resulting from hypoxia and cellular injury, preferentially activate the P2X7 receptor, thereby amplifying inflammation and promoting TNF- α release through activation of the TNF- α converting enzyme (TACE) [8]. According to Barberà-Cremades [8], ATP-mediated stimulation of P2X7 triggers calcium influx and activation of the p38 MAPK pathway, resulting in the exosomal release of TACE, which cleaves TNF- α from its transmembrane form into its active soluble form. Extracellular TACE may act on neighboring cells, amplifying inflammation and maintaining high extracellular TNF- α levels, as illustrated in figure 6. This phenomenon is also described in chronic inflammatory diseases, such as Alzheimer's disease, in which active TACE has been proposed as a potential marker of persistent inflammation. In addition, the purinergic system itself regulates TNF- α gene expression, as P2X7 activation can induce de novo transcription of the TNF- α gene in microglia, even in the absence of bacterial stimuli [8].

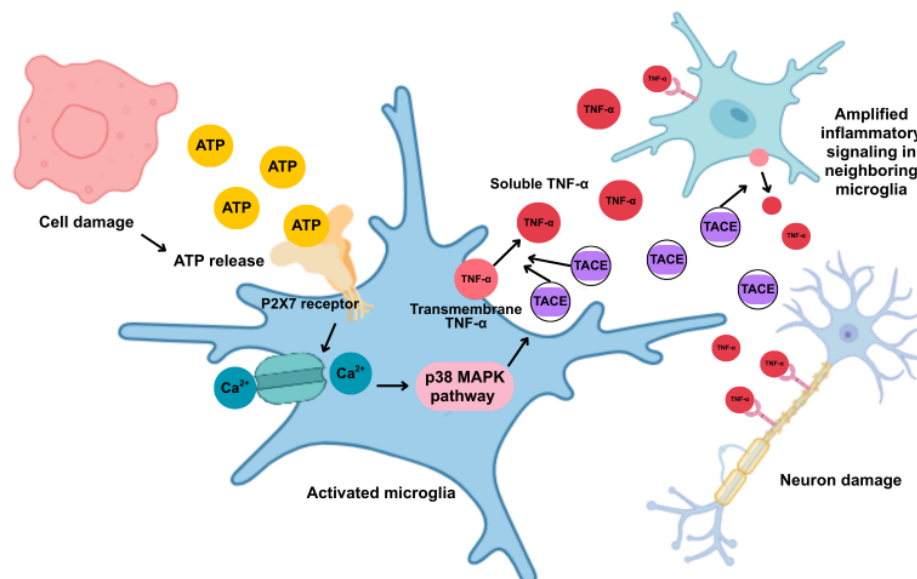


Figure 6 - Mechanism of activation of the ATP–P2X7–TACE–TNF- α axis in preterm neuroinflammation. Cellular injury and hypoxia promote the extracellular release of ATP, which activates the P2X7 receptor on microglia cells. This process triggers calcium influx and activates the p38 MAPK pathway, culminating in the exosomal release of TNF- α converting enzyme (TACE). TACE cleaves transmembrane TNF- α , generating the soluble form of the cytokine, which acts on neighboring microglia cells and neurons, intensifying the inflammatory response and promoting neuronal damage and demyelination.

Consistent with these findings, adenosine, upon interacting with A2A receptors, induces IL-10 production via Gs protein signaling, leading to activation of protein kinase A (PKA) [38, 41]. PKA, in turn, phosphorylates the transcription factor cAMP response element-binding protein (CREB), which binds to the IL-10 gene promoter, thereby promoting its expression and release [47, 48]. Thus, adenosine acts as a potent endogenous anti-inflammatory mediator, capable of restraining the production of pro-inflammatory cytokines, such as TNF- α and IL-6 [47].

In preterm newborns, a functional immaturity of this purinergic axis can be observed, resulting in a limited capacity to control inflammation and a tendency toward imbalance between effector and regulatory responses. Hibbert [6] demonstrated that neonates exhibit an overall reduced inflammatory profile, characterized by the relative maintenance of IL-10, suggesting a compensatory anti-inflammatory response. However, Strunk [7] showed that under cyclic adenosine monophosphate (cAMP) activation, a disproportionate increase in pro-inflammatory cytokines occurs without a concomitant elevation in IL-10, indicating a mismatch between inflammatory induction and suppression mechanisms. Furthermore, lower absolute levels of pro-inflammatory cytokines and IL-10 in preterm infants, compared with term neonates, reinforce the overall immaturity of the immune response.

In this context, IL-10 represents a central element at the interface between the purinergic system, the inflammatory response, and neurodevelopment. Insufficient production of this cytokine, associated with functional limitations of the ATP-adenosine axis, contributes to an unstable inflammatory environment, which increases vulnerability to infections and potentiates deleterious neuroinflammatory cascades. These alterations directly impact fundamental processes of brain development, such as myelination and the formation of neuronal connectivity, thereby increasing the risk of cognitive and motor deficits in preterm newborns.

Thus, the purinergic system represents a dynamic balance between two functional axes: the ATP–P2X7 axis, which is pro-inflammatory in nature, and the adenosine-A2A/A2B-cAMP axis, which exerts anti-inflammatory effects. In preterm

infants, immaturity of adenosinergic pathway and the predominance of extracellular ATP stimulation favor P2X7 activation and amplification of the inflammatory response. In this context, TNF- α emerges as a point of convergence between intracellular (adenosine-cAMP) and extracellular (ATP-P2X7-TACE) purinergic signaling pathways. Its dysregulated expression in preterm infants contributes to immune vulnerability and to the development of exacerbated inflammatory conditions, such as neonatal sepsis, bronchopulmonary dysplasia, and inflammatory brain injuries. Integration of findings from two studies [7, 8] demonstrates that purinergic modulation is a key determinant in the control of neonatal inflammation, highlighting the therapeutic potential of strategies targeting P2X7 and A2A receptors to attenuate inflammatory damage and improve neurodevelopmental outcomes in preterm newborns.

6. CLINICAL IMPLICATIONS AND THERAPEUTIC PERSPECTIVES

Therapeutic strategies aimed at improving neurological outcomes in preterm neonates remain limited and are highly dependent on the etiology of the underlying neuroinflammatory process, particularly with regard to the therapeutic window, which may range from hours to weeks [49]. This limitation has driven research toward the identification of alternative therapeutic approaches, including therapeutic hypothermia, erythropoietin administration, anti-cytokine strategies, and stem cell-based therapies. In parallel, modulation of the purinergic system has emerged as a promising target for regulating neonatal inflammation.

A meta-analysis demonstrated that therapeutic hypothermia reduces mortality or severe neurodevelopmental disability at 18 months of age. It is therefore recommended for late preterm infants with moderate to severe hypoxic–ischemic encephalopathy when initiated within the first 6 hours of life [50]. In addition, clinical trials have associated therapeutic hypothermia with a lower incidence of intelligence quotient (IQ) scores below 70 [51].

Recombinant human erythropoietin (rhEPO), widely used for the treatment of anemia in preterm infants, has also been investigated as a neuroprotective strategy. In addition to its hematopoietic role, rhEPO exhibits anti-apoptotic, anti-inflammatory, and anti-excitotoxic properties. Experimental studies indicate that early administration may reduce pro-inflammatory cytokines, attenuate white matter injury, and promote

oligodendrocyte maturation in models of perinatal brain injury [52-54]. Early clinical analyses suggested potential benefits in reducing neurological complications in preterm infants [55]; however, a large randomized clinical trial did not demonstrate a significant reduction in death or severe neurodevelopmental impairment at two years of age [56].

Recent preclinical studies have also investigated therapies targeting inflammatory cytokines as a strategy to mitigate neurological damage associated with perinatal inflammation. Pro-inflammatory cytokines such as TNF- α , IL-1 β , and IL-6 play a central role in microglial activation and in the vulnerability of immature white matter, making them important therapeutic targets. In an ovine model, TNF- α blockade was shown to modulate the inflammatory cascade, delaying the IL-6 peak and prolonging IL-10 expression. It also attenuated the suppression of electroencephalographic activity, indicating significant neuroprotective potential [57]. Similar approaches targeting IL-1 β and IL-6 have also demonstrated a reduction in neuroinflammation in experimental models of perinatal brain injury [57-60]. Despite these promising findings, these strategies remain at the preclinical stage.

Another emerging approach involves the use of stem cells, particularly mesenchymal stem cells (MSCs) and multipotent progenitor cells. Experimental studies demonstrated that administration of these cells—via systemic, intraventricular, or intranasal routes—can reduce microglial activation, decrease T-cell infiltration in the brain, and preserve myelination after hypoxic-ischemic and hemorrhagic injuries [61, 62]. Evidence indicates that these benefits are primarily mediated by paracrine mechanisms, including the release of trophic factors and extracellular vesicles. Mesenchymal stem cell-derived exosomes have also been associated with reduced neuroinflammation and enhanced neuroprotection in experimental models of perinatal brain injury [63, 49]. Phase I clinical trials indicate that stem cell therapy is safe and feasible. However, the definition of optimal protocols and the validation of efficacy on a large scale remain challenges for routine clinical practice [64, 62].

Taken together, these strategies reflect the growing interest in therapies capable of modulating neuroinflammation and promoting repair in the preterm brain. However, many remain at the preclinical stage or show inconsistent clinical results, which limits their application. In this context, purinergic signaling emerges as a central regulatory pathway and a potential therapeutic target. Extracellular ATP, released during episodes of hypoxia or cellular injury, activates receptors such as P2X7 and

induces the release of pro-inflammatory cytokines, including IL-1 β , IL-6, and TNF- α . In contrast, the metabolism of ATP into adenosine promotes the activation of A2A receptors and exerts anti-inflammatory effects—such as the release of IL-10—although these effects are highly dependent on the microenvironment [38, 47, 65]. Thus, pharmacological modulation of purinergic receptors emerges as a promising strategy to direct the inflammatory response. The diversity of compounds, their mechanisms of action, and their potential applications in the context of neonatal neuroinflammation are summarized in Table 1, while the specific mechanisms of pro- and anti-inflammatory modulation are illustrated in figure 7.

From a therapeutic development perspective, several P2X7 receptor antagonists have been investigated as potential modulators of neuroinflammation. These compounds include competitive antagonists, non-selective agents, and negative allosteric modulators, such as Brilliant Blue G (BBG), A-438079, GSK1482160, JNJ-47965567, and AZ-10606120 [42]. In experimental models of perinatal brain injury, these antagonists demonstrate consistent neuroprotective effects, including attenuation of microglial activation, reduction of pro-inflammatory cytokine release—particularly IL-1 β —and limitation of neuroinflammation progression. In addition, compounds with higher selectivity and effective central nervous system penetration, such as GSK1482160 and JNJ-47965567, exhibit greater translational potential, as evidenced by their ability to cross the blood–brain barrier and efficiently modulate the inflammatory response [66, 67].

In this context, experimental evidence further supports the therapeutic potential of these agents in specific inflammatory settings. In models of intrauterine inflammation, BBG has been shown to reduce the incidence of preterm birth, attenuate perinatal brain injury, and improve offspring neuromotor performance, effects associated with modulation of the maternal–fetal inflammatory response [42, 68]. Despite these advances, most of these compounds remain at the preclinical stage, and limitations related to selectivity, off-target effects, and pharmacokinetic properties continue to pose challenges for direct clinical application [42, 67]. Nevertheless, the development of more selective and biologically stable antagonists reinforces the therapeutic potential of the P2X7–inflammasome axis in the context of perinatal neuroinflammation [69].

With regard to A2A-mediated signaling, selective agonists such as CGS-21680 have demonstrated neuroprotective effects in different experimental models. These

effects extend beyond peripheral vascular actions and, from a pharmacological perspective, include the modulation of intracellular pathways associated with inflammation and cell survival. Notably, these effects involve the inhibition of MAPK signaling pathways (mitogen-activated protein kinases, proteins involved in inflammatory signal transduction), particularly the JNK pathway (c-Jun N-terminal kinase, associated with inflammatory and apoptotic processes) [70]. These agonists also reduce leukocyte recruitment and the expression of pro-inflammatory mediators. In addition, A2A activation is associated with the stimulation of pathways such as ERK (extracellular signal-regulated kinase, involved in cell proliferation and differentiation) and Akt (protein kinase B, related to cell survival) [71]. These pathways promote the proliferation of neural progenitor cells, suggesting a direct role in neurodevelopment and tissue repair. Taken together, these findings reinforce the potential of A2A agonists as pharmacological modulators of inflammation and neuroregenerative processes.

Indirect modulation strategies aimed at increasing extracellular adenosine bioavailability have emerged as promising alternatives to mitigate the perinatal neuroinflammatory response. The CD39/CD73 ectonucleotidase axis acts as a key “purinergic switch,” promoting the sequential degradation of pro-inflammatory ATP and ADP into bioactive adenosine [44]. This enzymatic conversion is essential for shifting the tissue microenvironment from a neurotoxic state toward a pro-resolving and homeostatic profile. Additionally, inhibition of adenosine deaminase (ADA, adenosine deaminase), the enzyme responsible for converting adenosine into its inactive metabolite inosine, represents a complementary approach to sustain therapeutic levels of this nucleoside [72]. However, the effectiveness of these strategies is highly dependent on the pathophysiological context. Evidence suggests that, although A2A activation is often neuroprotective, it may, at specific stages of brain injury or under particular inflammatory stimuli, enhance microglial reactivity and the release of pro-inflammatory cytokines [65].

In addition to pharmacological approaches, nutritional interventions have gained increasing attention due to their ability to modulate the neonatal inflammatory response. Supplementation with long-chain polyunsaturated fatty acids, particularly DHA and ARA, exerts immunomodulatory and neuroprotective effects within the purinergic context [10, 11, 45]. Evidence indicates that balanced supplementation reduces IL-6 and MCP-3, thereby improving the systemic inflammatory profile and promoting an environment less prone to pro-inflammatory activation. The ImNuT

clinical trial demonstrated that supplementation reduced serum IL-6 levels during the first weeks of life [45], providing functional evidence that restoration of these lipids attenuates the inflammatory response.

Caffeine, widely used in the treatment of apnea of prematurity, is a non-selective antagonist of adenosine receptors (A1, A2A, A2B, and A3), thereby modulating purinergic signaling [73]. Although its respiratory and neurocognitive benefits are well established [74], A2A receptor blockade may attenuate anti-inflammatory signaling and IL-10 induction [6]. In contrast, experimental studies indicate that caffeine may attenuate microglial activation and reduce TNF- α and IL-1 β levels in hypoxia models, suggesting a context-dependent neuroprotective effect [75].

Given the complexity of the purinergic axis and its metabolic and neurodevelopmental interfaces, combined strategies are likely more effective than isolated interventions. The combination of P2X7 antagonists, A2A agonists, CD39/CD73 modulators, and DHA/ARA supplementation act synergistically to restore inflammatory homeostasis, reduce oxidative stress, and protect the immature brain [11, 67]. Despite the need for clinical trials to define safe intervention windows for the use of these therapies in neonates, immune–neural maturation is more susceptible to modulation during the perinatal period, supporting the potential of early therapeutic interventions [49].

In summary, the integration of pharmacological therapies, immunomodulatory strategies, and nutritional interventions represents a new paradigm in the modulation of neonatal inflammation. Approaches that combine the ATP–adenosine axis with immunonutrition hold significant potential to reduce neuroinflammation and protect the immature brain. However, clinical validation of these strategies still require robust clinical trials to confirm their safety, pharmacokinetics, and long-term impact on neurodevelopment outcomes in preterm infants.

Table 01: Therapeutic strategies targeting purinergic signaling and related modulatory pathways in neonatal neuroinflammation and neurodevelopment.

Purinergic Component	Drug/Compound	Mechanism of Action	Evidence Level	Potential Application in Neurodevelopment	Reference
P2X7 receptor	Brilliant Blue G (BBG)	Non-selective antagonist; inhibits P2X7 pore formation and NLRP3 inflammasome/caspase-1 activation, reducing IL-1 β release	Preclinical (<i>in vivo</i>)	Reduces microglial activation and neuroinflammation; improves neuromotor outcomes and decreases preterm birth incidence	[42, 67, 68]
P2X7 receptor	A-438079	Selective competitive antagonist of P2X7 receptor that prevents ATP-induced pore formation and the subsequent inflammatory cascade	Preclinical (<i>in vivo</i>)	Attenuation of inflammatory signaling and microglial activation	[67, 76]
P2X7 receptor	GSK1482160	Brain-penetrant high selective antagonist of P2X7 receptor that inhibits ATP-induced Ca ²⁺ influx and IL-1 β release	Preclinical (<i>in vivo</i>)	High potential for neuroinflammation treatment due to BBB permeability and high brain occupancy	[66]
P2X7 receptor	JNJ-47965567	Potent highly selective P2X7 antagonist with good CNS permeability. It blocks the inflammatory cascade.	Preclinical (<i>in vivo</i>)	Modulates neuroinflammatory pathways; efficiently crosses the BBB;	[67, 76, 77]
P2X7 receptor	AZ-10606120	Potent negative allosteric modulator of the P2X7 receptor	Preclinical (<i>in vitro/in vivo</i>)	Promotes neuroprotection by modulating microglial activity and inhibiting pathological cell proliferation; strong target engagement in neural tissue	[42, 78]
A2A receptor	CGS-21680	Highly selective adenosine A _{2A} receptor agonist that modulates neuroinflammatory signaling by suppressing the MLCK and JNK MAPK pathways.	Preclinical (<i>in vivo/in vivo</i>)	Promotes neural progenitor proliferation and survival; preserves BBB integrity and enhances anti-inflammatory signaling (e.g., IL-10), improving cognitive and neuromotor outcomes.	[70, 71, 79, 80]

Adenosine Receptors	Caffeine	Non-selective antagonism of adenosine receptors (primarily A ₁ and A _{2A}), which leads to the downregulation of pro-inflammatory cytokines, such as IL-1 β , and the inhibition of microglial activation	Clinical; Preclinical (<i>in vivo</i>)	Reduces neuroinflammation and preserves neuronal structure; clinically associated with improved survival and long-term neurodevelopmental outcomes in preterm infants	[73, 75]
Ectonucleotidases (CD39/CD73)	CD39/CD73 modulators	Tandem enzymatic conversion of extracellular pro-inflammatory ATP/ADP into anti-inflammatory Adenosine via the CD39/CD73 axis.	Preclinical (<i>in vivo/in vitro</i>).	Regulate microglial activation and purinergic balance in the developing brain; promote an anti-inflammatory microenvironment	[44, 81]
Purinergic –lipid inflammatory interface	DHA and ARA supplementation	Precursors for specialized pro-resolving lipid mediators (SPMs), such as lipoxins, resolvins, and protectins, which facilitate the resolution of the inflammatory cascade and inhibit pro-inflammatory cytokines like IL-6	Clinical (randomized controlled trial)).	Reduces early systemic inflammation, potentially mitigating white matter injury and supporting brain growth and maturation in extremely preterm infants	[45]

Abbreviations: Abbreviations: A_{2A}, Adenosine A_{2A} receptor; ADA, Adenosine deaminase; ADP, Adenosine diphosphate; ARA, Arachidonic acid; ATP, Adenosine triphosphate; BBB, Blood-brain barrier; Ca²⁺, Calcium ion; CD39, Ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase-1; CD73, Ecto-5'-nucleotidase; CNS, Central nervous system; DHA, Docosahexaenoic acid; IL-1 β , Interleukin-1 beta; IL-6, Interleukin-6; IL-10, Interleukin-10; JNK, c-Jun N-terminal kinase; MAPK, Mitogen-activated protein kinase; MLCK, Myosin light-chain kinase; NLRP3, Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor pyrin domain-containing 3; P2X7, Purinergic receptor P2X7; SPMs, Specialized pro-resolving mediators.

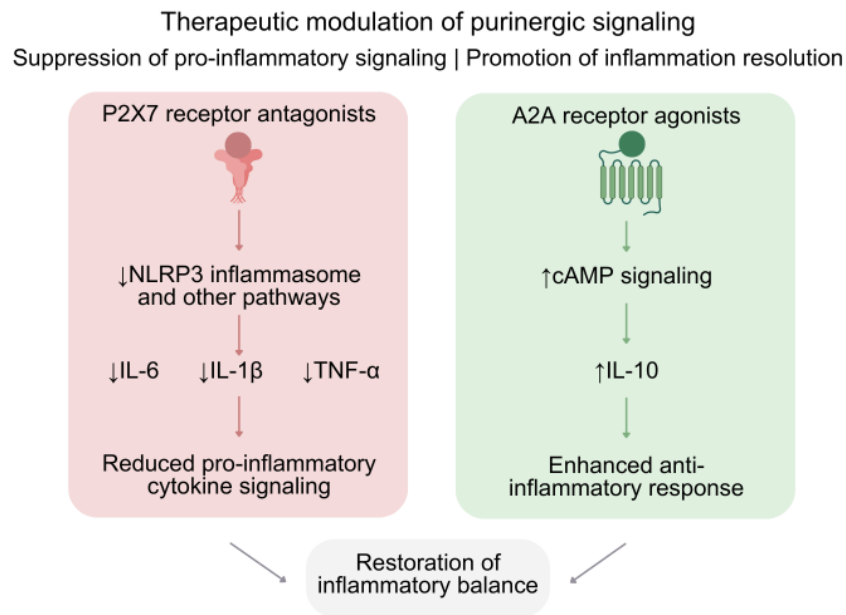


Figure 7- Therapeutic approaches targeting purinergic receptors to modulate inflammation. On the left, antagonism of the P2X7 receptor limits ATP-driven pro-inflammatory pathways, reducing the release of cytokines such as IL-1 β , IL-6, and TNF- α . On the right, activation of the adenosine A2A receptor, which is coupled to Gs protein, increases intracellular cAMP levels, promoting an immunoregulatory profile associated with IL-10 release, attenuation of microglial activation, and restoration of inflammatory homeostasis.

7. CONCLUSION

Prematurity establishes a biological environment characterized by inflammation, immunological immaturity, and high vulnerability of the developing neural tissue. In this context, the purinergic system acts as a central regulator, modulating cytokine release through the balance between P2X7 and A2A receptor signaling. The functional predominance of the ATP–P2X7 axis drives neuroinflammation, while adenosinergic signaling is limited by the immaturity of resolution pathways. Episodes of hypoxia, oxidative stress, and cellular injury, common in prematurity, promote the extracellular release of ATP as a damage-associated molecular pattern, reinforcing P2X7 receptors activation and amplifying inflammatory cascades.

The deficiency of DHA and ARA, characteristic of the early postnatal period in preterm infants, exacerbates this imbalance by favoring the overexpression of pro-inflammatory mediators and reducing the capacity to convert extracellular ATP into adenosine. Alterations in membrane lipid composition and in the production of specialized lipid mediators may further influence purinergic signaling and glial activation. This combination promotes sustained activation of inflammatory pathways,

including IL-6 signaling, and compromises processes essential for myelination, functional organization, and neuronal maturation. These mechanisms also involve activation of transcriptional pathways such as NF- κ B and cytokine amplification circuits that perpetuate inflammatory responses in the immature brain.

Understanding these mechanisms highlights therapeutic targets capable of modifying inflammatory trajectories even during the neonatal period. Selective P2X7 antagonists reduce inflammasome activation and IL-1 β release; A2A agonists enhance IL-10 expression and limit glial damage; CD39/CD73 modulators promote inflammatory resolution; and adequate provision of DHA and ARA supports metabolic and immunological homeostasis. Together, these strategies support integrated approaches capable of protecting the immature nervous system and reducing the impact of inflammation on neurodevelopment.

Despite conceptual advances, important gaps persist in the literature regarding the temporal dynamics of purinergic signaling in preterm neonates, the specific interaction between DHA/ARA and purinergic receptors, and the safety of pharmacological interventions targeting these pathways during the critical period of neural maturation. The absence of robust clinical trials limits the immediate application of these strategies, underscoring the need for translational research that investigates both acute effects and long-term outcomes. Future studies should also clarify how metabolic and purinergic mechanisms interact during different stages of neonatal brain development.

Current evidence supports purinergic modulation, associated with specific nutritional interventions, as a promising therapeutic axis for reducing inflammatory vulnerability in preterm infants and favoring healthier neurodevelopmental trajectories. Approaches that explore these mechanisms have the potential to transform neonatal care, enabling more precise, early, and targeted interventions aimed at protecting the immature brain. Advancing this field will be critical to enable mechanism-based interventions capable of reshaping inflammatory trajectories and improving both neurological and systemic outcomes in preterm infants.

8. REFERENCES

1. SPOTO, Giulia *et al.* Editorial: Neurodevelopment and preterm birth. **Frontiers in Neurology**, Lausanne, v. 15, 1412711, 2024. DOI: 10.3389/fneur.2024.1412711.

Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38721116/>. Accessed on: 15 Dec. 2025.

2. BOUYSSI-KOBAR, Marine *et al.* Third Trimester Brain Growth in Preterm Infants Compared With In Utero Healthy Fetuses. **Pediatrics**, Washington, DC, v. 138, n. 5, e20161640, 2016. DOI: 10.1542/peds.2016-1640. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27940782/>. Accessed on: 15 Dec. 2025.
3. TOMIYASU, Moyoko *et al.* Altered brain metabolite concentration and delayed neurodevelopment in preterm neonates. **Pediatric Research**, London, v. 91, n. 1, p. 197-203, 2021. DOI: 10.1038/s41390-021-01398-6. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41390-021-01398-6>. Accessed on: 15 Dec. 2025.
4. FRANÇA, Lucas G. S. *et al.* Neonatal brain dynamic functional connectivity in term and preterm infants and its association with early childhood neurodevelopment. **Nature Communications**, London, v. 15, n. 16, 2024. DOI: 10.1038/s41467-023-44050-z. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38331941/>. Accessed on: 15 Dec. 2025.
5. KVARATSKHELIA, Natia; RURUA, Nana; VADACHKORIA, Surab G. Biomedical and Psychosocial Determinants of Early Neurodevelopment After Preterm Birth. **Global Pediatric Health**, London, v. 10, p. 1-7, 2023. DOI: 10.1177/2333794X231160366. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2333794X231160366>. Accessed on: 15 Dec. 2025.
6. HIBBERT, Julie *et al.* Composition of early life leukocyte populations in preterm infants with and without late-onset sepsis. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 17, n. 3, e0264768, 2022. DOI: 10.1371/journal.pone.0264768. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35235604/>. Accessed on: 10 Mar. 2026.
7. STRUNK, Tobias *et al.* Cyclic AMP in human preterm infant blood is associated with increased TLR-mediated production of acute-phase and anti-inflammatory cytokines in vitro. **Pediatric Research**, London, v. 88, n. 5, p. 717-725, 2020. DOI: 10.1038/s41390-019-0586-2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31578034/>. Accessed on: 12 Mar. 2026.
8. BARBERÀ-CREMADES, M. *et al.* P2X7 Receptor Induces Tumor Necrosis Factor- α Converting Enzyme Activation and Release to Boost TNF- α Production. **Frontiers in Immunology**, Lausanne, v. 8, 862, 2017. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00862. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28791020/>. Accessed on: 15 Dec. 2025.
9. ENGEL, Tobias; JIMÉNEZ-MATEOS, Eva María; DIAZ-HERNANDEZ, Miguel. Purinergic Signalling and Inflammation-Related Diseases. **Cells**, Basel, v. 11, n. 23, 3748, 2022. DOI: 10.3390/cells11233748. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36497008/>. Accessed on: 15 Dec. 2025.
10. KLEVEBRO, Susanna *et al.* Arachidonic acid and docosahexaenoic acid levels correlate with the inflammation proteome in extremely preterm infants. **Clinical Nutrition**, Edinburgh, v. 43, p. 1162-1170, 2024. DOI: 10.1016/j.clnu.2024.03.031.

Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38603973/>. Accessed on: 15 Dec. 2025.

11. HELLSTRÖM, Ann *et al.* Docosahexaenoic Acid and Arachidonic Acid Levels Are Associated with Early Systemic Inflammation in Extremely Preterm Infants.

Nutrients, Basel, v. 12, n. 7, 1996, 2020. DOI: 10.3390/nu12071996. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/7/1996>. Accessed on: 15 Dec. 2025.

12. LEIBOVITZ, Z.; LERMAN-SAGIE, T.; HADDAD, L. Fetal Brain Development: Regulating Processes and Related Malformations. *Life*, Basel, v. 12, n. 6, 809, 2022. DOI: 10.3390/life12060809. Available from: <https://doi.org/10.3390/life12060809>. Accessed on: 21 Mar. 2026.

13. AITA, Marilyn *et al.* Effectiveness of interventions on early neurodevelopment of preterm infants: a systematic review and meta-analysis. **BMC Pediatrics**, London, v. 21, n. 210, 2021. DOI: 10.1186/s12887-021-02559-6. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12887-021-02559-6>. Accessed on: 15 Mar. 2026.

14. HUANG, Z. *et al.* From purines to purinergic signalling: molecular functions and human diseases. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, London, v. 6, n. 1, 2021. DOI: 10.1038/s41392-021-00553-z. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33907179/>. Accessed on: 12 Mar. 2026.

15. CHEUNG, K. K.; BURNSTOCK, G. Localization of P2X3 receptors and coexpression with P2X2 receptors during rat embryonic neurogenesis. **Journal of Comparative Neurology**, New York, v. 443, n. 4, p. 368–382, 2002. DOI: 10.1002/cne.10123. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cne.10123?sid=nlm%3Apubmed>. Accessed on: 12 Mar. 2026.

16. SILVA, C. G. *et al.* Adenosine receptor antagonists including caffeine alter fetal brain development in mice. **Science Translational Medicine**, Washington, v. 5, n. 197, 2013. DOI: 10.1126/scitranslmed.3006258. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23926202/>. Accessed on: 10 Mar. 2026.

17. DE ALMEIDA, Bruna; COUTO, Rafael Henrique Mastella; TRAPANI JUNIOR, Alberto. Prevalência e fatores associados aos óbitos em prematuros internados. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, Florianópolis, v. 48, n. 4, p. 35-50, 2019. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1048203>. Accessed on: 15 Dec. 2025.

18. ARAUJO, Jade Cardoso *et al.* Efeitos da prematuridade no desenvolvimento infantil. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, [Curitiba], v. 6, n. 5, p. 1135-1145, 2024. DOI: 10.36557/2674-8169.2024v6n5p1135-1145. Available from: <https://bjih.s.emnuvens.com.br/bjih/article/view/2116/2357>. Accessed on: 15 Dec. 2025.

19. OHNMACHT, Caspar; EYERICH, Stefanie. Diversity of T Helper and Regulatory T Cells and Their Contribution to the Pathogenesis of Allergic Diseases. In: **Handbuch Der Experimentellen Pharmakologie**. Cham: Springer International

Publishing, 2022. v. 268, p. 265-296. DOI: 10.1007/164_2021_486. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/164_2021_486. Accessed on: 15 Dec. 2025.

20. QAZI, Khusro R. *et al.* Impact of extreme prematurity on the development of the T-cell compartment during the first weeks of life. **Blood Advances**, Washington, DC, v. 7, n. 1, p. 119-129, 2023. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022007802. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39278208/>. Accessed on: 15 Dec. 2025.

21. TAVARES, L. P. *et al.* Blame the signaling: Role of cAMP for the resolution of inflammation. **Pharmacological Research**, London, 2020. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105030. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32562817/>. Accessed on: 10 Mar. 2026.

22. DOWLING, D. J.; LEVY, O. Ontogeny of Early Life Immunity. **Trends in Immunology**, Cambridge, v. 35, n. 7, p. 299, 2014. DOI: 10.1016/j.it.2014.04.007. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24880460/>. Accessed on: 10 Mar. 2026.

23. PETTENGILL, M. A.; VAN HAREN, S. D.; LEVY, O. Soluble mediators regulating immunity in early life. **Frontiers in Immunology**, Lausanne, v. 5, p. 457, 2014. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00457. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25309541/>. Accessed on: 21 Mar. 2026.

24. BILBO, S. D.; SCHWARZ, J. M. Early-life programming of later-life brain and behavior: A critical role for the immune system. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, Lausanne, v. 3, 2009. DOI: 10.3389/neuro.08.014.2009. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2737431/>. Accessed on: 10 Mar. 2026.

25. SAMBRA, V. M. *et al.* Docosahexaenoic and Arachidonic Acids as Neuroprotective Nutrients throughout the Life Cycle. **Nutrients**, v. 13, n. 3, p. 986, 2021. DOI: 10.3390/nu13030986. Available at: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/3/986>. Accessed on: 15 Dec. 2025.

26. TSAFARAS, G.; KANDYLIDAKIS, S. Advantages and Disadvantages of Trophoblast-Based Non-Invasive Prenatal Testing for Trisomy 21. **Diagnostics**, Basel, v. 12, n. 11, 2699, 2022. DOI: 10.3390/diagnostics12112699. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/pediatrics/articles/10.3389/fped.2020.00005/full>. Accessed on: 15 Mar. 2026.

27. CHISARI, Mariangela *et al.* Purinergic ionotropic P2X7 and metabotropic glutamate mGlu5 receptors crosstalk influences pro-inflammatory conditions in microglia. **European Journal of Pharmacology**, [s. l.], v. 938, 175389, 2023. DOI: 10.1016/j.ejphar.2022.175389. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36435235/>. Accessed on: 15 Dec. 2025.

28. CHEON, Yugyeong *et al.* Purinergic system molecules: expression and regulation of enzymes, transporters, and adenosine triphosphate receptors and the role of adenosine triphosphate at the maternal-conceptus interface in pigs. **Biology of Reproduction**, [s. l.], v. 112, n. 5, p. 840-857, 2025. DOI: 10.1093/biolre/ioaf028.

Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39913330/>. Accessed on: 15 Dec. 2025.

29. NEVES, Adriane R. et al. Overexpression of ATP-activated P2X7 Receptors in the Intestinal Mucosa Is Implicated in the Pathogenesis of Crohn's Disease.

Inflammatory Bowel Diseases, [s. l.], v. 20, p. 138-149, 2014. DOI:

10.1097/01.MIB.0000435133.43515.22. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24412990/>. Accessed on: 15 Dec. 2025.

30. SHIEH, Chu-Hsin et al. P2X7-dependent, but differentially regulated release of IL-6, CCL2, and TNF-alpha in cultured mouse microglia. **Glia**, [s. l.], v. 62, n. 4, p. 592-607, 2014. DOI: 10.1002/glia.22628. Available from:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/glia.22628>. Accessed on: 15 Dec. 2025.

31. CHEN, Sheng et al. P2X7R/cryopyrin inflammasome axis inhibition reduces neuroinflammation after SAH. **Neurobiol Dis**, [s. l.], v. 58, p. 296-307, 2013. DOI: 10.1016/j.nbd.2013.06.011. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23816751/>. Accessed on: 15 Dec. 2025.

32. HASAN, D.; SHONO, A.; VAN KALKEN, C. K. A novel definition and treatment of hyperinflammation in COVID-19 based on purinergic signalling. **Purinergic Signalling**, v. 18, n. 1, p. 13-59, 2022. DOI: 10.1007/s11302-021-09814-6. Available

from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34757513/>. Accessed on: 14 dez. 2025.

33. RE COURT, K. *et al.* Characterisation of the pharmacodynamic effects of the P2X7 receptor antagonist JNJ-54175446 using an oral dexamphetamine challenge model in healthy males in a randomised, double-blind, placebo-controlled, multiple ascending dose trial. **Journal of Psychopharmacology**, v. 34, n. 9, p. 1030-1041, 2020. DOI: 10.1177/0269881120914206. Available from:

<https://doi.org/10.1177/0269881120914206>. Accessed on: 14 dez. 2025.

34. LU, W. *et al.* Purinergic P2X7 receptor primes IL-1 β and the NLRP3 inflammasome in astrocytes exposed to mechanical strain. **Journal of Neurochemistry**, v. 142, n. 4, p. 661-674, 2017. DOI: 10.1111/jnc.13998. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jnc.13998>. Accessed on: 14 Dec. 2025.

35. GIJBELS, K. *et al.* Interleukin 6 production in the central nervous system during experimental autoimmune encephalomyelitis. **European Journal of Immunology**, v. 20, n. 1, p. 233-235, 1990. DOI: 10.1002/eji.1830200134. Available from:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/eji.1830200134>. Accessed on: 14 Dec. 2025.

36. SALSANO, E. *et al.* An autoinflammatory neurological disease due to interleukin 6 hypersecretion. **Journal of Neuroinflammation**, v. 10, p. 29, 2013. DOI: 10.1186/1742-2094-10-29. Available at:

<https://link.springer.com/article/10.1186/1742-2094-10-29>. Accessed on: 14 Dec. 2025.

37. ALVAREZ, A. M. *et al.* Tumor Necrosis Factor-Alpha Modulates Expression of Genes Involved in Cytokines and Chemokine Pathways in Proliferative Myoblast

Cells. **Cells**, v. 13, n. 13, p. 1161, 2024. DOI: 10.3390/cells13131161. Available at: <https://www.mdpi.com/2073-4409/13/13/1161>. Accessed on: 14 Dec. 2025.

38. CSÓKA, B. *et al.* A2A adenosine receptors and C/EBP β are crucially required for IL-10 production by macrophages exposed to Escherichia coli. **Blood**, v. 110, n. 7, p. 2685, 2007. DOI: 10.1182/blood-2007-01-065870. Available at: <https://ashpublications.org/blood/article/110/7/2685/103665/A2A-adenosine-receptors-and-C-EBP-are-crucially>. Accessed on: 14 Dec. 2025.

39. AROSIO, B. *et al.* Adenosine A2A Receptor and IL-10 in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Patients with Mild Cognitive Impairment. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 25, n. 3, p. 497-505, 2011. DOI: 10.4061/2011/484021. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.4061/2011/484021>. Accessed on: 15 Dec. 2025.

40. TOLLER-KAWAHISA, J. E. *et al.* The adenosine A2A receptor is a key regulator of IL-10 production by macrophages during inflammatory responses. **Journal of Immunology**, v. 196, n. 8, p. 3419-3428, 2016. DOI: 10.4049/jimmunol.1502110. Available from: [https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247\(24\)01523-7?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS221124724015237%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247(24)01523-7?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS221124724015237%3Fshowall%3Dtrue). Accessed on: 14 Dec. 2025.

41. BARBERÁ-CREMADES, M.; BAROJA-MAZO, A.; PELEGRÍN, P. Purinergic signaling during macrophage differentiation results in M2 alternative activated macrophages. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 99, n. 2, p. 289-299, Feb. 2016. DOI: 10.1189/jlb.1A0514-267RR. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26382298/>. Accessed on: 15 Dec. 2025.

42. ZUCKER, E.; BURD, I. P2X7 receptor as a potential therapeutic target for perinatal brain injury associated with preterm birth. **Experimental Neurology**, New York, v. 357, p. 114207, 2022. DOI: 10.1016/j.expneurol.2022.114207. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014488622002321?via%3Dihub>. Accessed on: 10 Mar. 2026.

43. DI VIRGILIO, F. *et al.* The P2X7 Receptor in Infection and Inflammation. **Immunity**, v. 47, n. 1, p. 15-31, 18 July 2017. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.05.013. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28723547/>. Accessed on: 15 Dec. 2025.

44. ANTONIOLI, L. *et al.* Immunity, Inflammation and Cancer: A Leading Role for Adenosine. **Nature Reviews. Cancer**, v. 13, n. 12, p. 842-857, Dec. 2013. DOI: 10.1038/nrc3613. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrc3613>. Accessed on: 15 Dec. 2025.

45. WENDEL, K. *et al.* Essential Fatty Acid Supplementation and Early Inflammation in Preterm Infants: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. **Neonatology**, v. 120, n. 4, p. 465-472, 2023. DOI: 10.1159/000530129. Available at: <https://karger.com/neo/article/120/4/465/838492/Essential-Fatty-Acid-Supplementation-and-Early>. Accessed on: 15 Dec. 2025.

46. HIRANO, T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer. **International Immunology**, v. 33, n. 3, p. 127-148, Mar. 2021. DOI: 10.1093/intimm/dxaa078. Available at: <https://academic.oup.com/intimm/article/33/3/127/6041650>. Accessed on: 15 Dec. 2025.
47. HASKÓ, G.; CRONSTEIN, B. N. Adenosine: an endogenous regulator of innate immunity. **Trends in Immunology**, v. 25, n. 1, p. 33-9, Jan. 2004. DOI: 10.1016/j.it.2003.11.003. Available at: <https://europepmc.org/article/med/14698282>. Accessed on: 15 Dec. 2025.
48. ANTONIOLI, L. *et al.* The Purinergic System as a Pharmacological Target for the Treatment of Immune-Mediated Inflammatory Diseases. **Pharmacological Reviews**, v. 71, n. 3, p. 345-382, Jul. 2019. DOI: 10.1124/pr.117.014878. Available at: <https://doi.org/10.1124/pr.117.014878>. Accessed on: 15 Dec. 2025.
49. OPHELDERS, D. R. M. G. *et al.* Preterm Brain Injury, Antenatal Triggers, and Therapeutics: Timing Is Key. **Cells**, v. 9, n. 8, p. 1871, 2020. DOI: 10.3390/cells9081871. Available at: <https://www.mdpi.com/2073-4409/9/8/1871>. Accessed on: 15 Dec. 2025.
50. JACOBS, S. E. *et al.* Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. **Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal**, Chichester, v. 3, n. 4, p. 1049–1115, 2008. DOI: 10.1002/ebch.293. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ebch.293>. Accessed on: 10 Mar. 2026.
51. SHANKARAN, S. *et al.* Childhood Outcomes after Hypothermia for Neonatal Encephalopathy. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 366, n. 22, p. 2085–2092, 2012. DOI: 10.1056/nejmoa1112066. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22646631/>. Accessed on: 10 Mar. 2026.
52. KUMRAL, A. *et al.* Erythropoietin Attenuates Lipopolysaccharide-Induced White Matter Injury in the Neonatal Rat Brain. **Neonatology**, Basel, v. 92, n. 4, p. 269–278, 2007. DOI: 10.1159/000105493. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17627093/>. Accessed on: 10 Mar. 2026.
53. WASSINK, G. *et al.* Partial white and grey matter protection with prolonged infusion of recombinant human erythropoietin after asphyxia in preterm fetal sheep. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, London, v. 37, n. 3, p. 1080–1094, 2017. DOI: 10.1177/0271678X16650455. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27207167/>. Accessed on: 10 Mar. 2026.
54. REES, S. *et al.* Erythropoietin Is Neuroprotective in a Preterm Ovine Model of Endotoxin-Induced Brain Injury. **Journal of Neuropathology & Experimental Neurology**, Oxford, 2010. DOI: 10.1097/NEN.0b013e3181d27138. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20142760/>. Accessed on: 10 Mar. 2026.
55. OHLSSON, A.; AHER, S. M. Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, London, 2017. DOI: 10.1002/14651858.CD004863.pub5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29145693/>. Accessed on: 10 Mar. 2026.

56. JUUL, S. E. et al. A Randomized Trial of Erythropoietin for Neuroprotection in Preterm Infants. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 382, n. 3, p. 233–243, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa1907423. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31940698/>. Accessed on: 10 Mar. 2026.
57. GALINSKY, R. et al. Tumor necrosis factor inhibition attenuates white matter gliosis after systemic inflammation in preterm fetal sheep. **Journal of Neuroinflammation**, London, v. 17, n. 1, 2020. DOI: 10.1186/s12974-020-01769-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32293473/>. Accessed on: 10 Mar. 2026.
58. ZHANG, J. et al. Anti-IL-6 neutralizing antibody modulates blood-brain barrier function in the ovine fetus. **The FASEB Journal**, Bethesda, v. 29, n. 5, p. 1739–1753, 2015. DOI: 10.1096/fj.14-258822. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25609424/>. Accessed on: 10 Mar. 2026.
59. CHEN, X. et al. Neutralizing anti-interleukin-1 β antibodies modulate fetal blood–brain barrier function after ischemia. **Neurobiology of Disease**, San Diego, v. 73, p. 118–129, 2015. DOI: 10.1016/j.nbd.2014.09.007. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0969996114002794?via%3Dihub>. Accessed on: 10 Mar. 2026.
60. CHEN, X. et al. Systemic infusions of anti-interleukin-1 β neutralizing antibodies reduce short-term brain injury after cerebral ischemia in the ovine fetus. **Brain, Behavior, and Immunity**, San Diego, v. 67, p. 24–35, 2018. DOI: 10.1016/j.bbi.2017.08.002. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28780000/>. Accessed on: 10 Mar. 2026.
61. BENNET, L. et al. Cell therapy for neonatal hypoxia–ischemia and cerebral palsy. **Annals of Neurology**, Boston, v. 71, n. 5, p. 589–600, 2012. DOI: 10.1002/ana.22670. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22522476/>. Accessed on: 10 Mar. 2026.
62. GORTNER, L. et al. Regenerative Therapies in Neonatology: Clinical Perspectives. **Klinische Pädiatrie**, Stuttgart, v. 224, n. 4, p. 233–240, 2012. DOI: 10.1055/s-0032-1316296. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22718085/>. Accessed on: 10 Mar. 2026.
63. THOMI, G. et al. Exosomes derived from umbilical cord mesenchymal stem cells reduce microglia-mediated neuroinflammation in perinatal brain injury. **Stem Cell Research & Therapy**, London, v. 10, n. 1, p. 105, 2019. DOI: 10.1186/s13287-019-1207-z. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30898154/>. Accessed on: 10 Mar. 2026.
64. AHN, S. Y. et al. Mesenchymal Stem Cells for Severe Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants: Phase I Dose-Escalation Clinical Trial. **Stem Cells Translational Medicine**, Oxford, v. 7, n. 12, p. 847–856, 2018. DOI: 10.1002/sctm.17-0219. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30133179/>. Accessed on: 10 Mar. 2026.

65. COLELLA, M. *et al.* Modulation of microglial activation by adenosine A2a receptor in animal models of perinatal brain injury. **Frontiers in Neurology**, Lausanne, v. 9, 2018. DOI: 10.3389/fneur.2018.00605. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30254599/>. Accessed on: 10 Mar. 2026.
66. HAN, J. *et al.* Pharmacologic characterizations of a P2X7 receptor-specific radioligand, [¹¹C]GSK1482160 for neuroinflammatory response. **Nuclear Medicine Communications**, London, v. 38, n. 5, p. 372–382, 2017. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000660. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28338530/>. Accessed on: 10 Mar. 2026.
67. MAFRA, J. C. M. *et al.* Synthetic molecules as P2X7 receptor antagonists: A medicinal chemistry update focusing the therapy of inflammatory diseases. **European Journal of Pharmacology**, Amsterdam, v. 957, p. 175999, 2023. DOI: 10.1016/j.ejphar.2023.175999. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37619787/>. Accessed on: 10 Mar. 2026.
68. TSIMIS, M. E. *et al.* P2X7 receptor blockade prevents preterm birth and perinatal brain injury in a mouse model of intrauterine inflammation. **Biology of Reproduction**, Oxford, v. 97, n. 2, p. 230–239, 2017. DOI: 10.1093/biolre/iox081. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29044426/>. Accessed on: 10 Mar. 2026.
69. SONI, S. *et al.* A current review on P2X7 receptor antagonist patents in the treatment of neuroinflammatory disorders: a patent review on antagonists. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, Berlin, v. 397, n. 7, p. 4643–4656, 2024. DOI: 10.1007/s00210-024-02994-z. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38349395/>. Accessed on: 10 Mar. 2026.
70. GENOVESE, T. *et al.* The selective adenosine A2A receptor agonist CGS 21680 reduces JNK MAPK activation in oligodendrocytes in injured spinal cord. **Shock**, Philadelphia, v. 32, n. 6, p. 578–585, 2009. DOI: 10.1097/SHK.0b013e3181a20792. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19295488/>. Accessed on: 10 Mar. 2026.
71. LV, J.; SHAO, Y. L.; GAO, Y. Activation of A1 and A2a adenosine receptors promotes neural progenitor cell proliferation. **Brain Research**, Amsterdam, v. 1686, p. 65–71, 2018. DOI: 10.1016/j.brainres.2018.02.028. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006899318300982?via%3Dihub>. Accessed on: 10 Mar. 2026.
72. CAVALCANTE, I. C. **Estudo do efeito de um novo agonista do receptor A2A de adenosina, ATL313, sobre a enterite induzida pela toxina a do *clostridium difficile* em alça ileal isolada de camundongos.** 2005. 107 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2005. Available at: <https://repositorio.ufc.br/handle/riufc/2408>. Accessed on: 15 Dec. 2025.
73. FREDHOLM, B. B. *et al.* Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. **Pharmacological Reviews**, v. 51, n. 1,

- p. 83-133, Mar. 1999. DOI: 10.1124/pr.51.1.83. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10049999/>. Accessed on: 15 Dec. 2025.
74. SCHMIDT, B. *et al.* Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. **New England Journal of Medicine**, v. 357, n. 18, p. 1893-1902, Nov. 2007. DOI: 10.1056/nejmoa073679. Available at: <https://doi.org/10.1056/nejmoa073679>. Accessed on: 15 Dec. 2025.
75. YANG, L. *et al.* Caffeine treatment started before injury reduces hypoxic-ischemic white-matter damage in neonatal rats by regulating phenotypic microglia polarization. **Pediatric Research**, v. 92, p. 1543-1554, 2022. DOI: 10.1038/s41390-021-01924-6. Available at: <https://www.nature.com/articles/s41390-021-01924-6>. Accessed on: 15 Dec. 2025.
76. BHATTACHARYA, A. *et al.* Pharmacological characterization of a novel centrally permeable P2X7 receptor antagonist: JNJ-47965567. **British Journal of Pharmacology**, London, v. 170, n. 3, p. 624–640, 2013. DOI: 10.1111/bph.12314. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23889535/>. Accessed on: 10 Mar. 2026.
77. RUIZ-RUIZ, C. *et al.* Chronic administration of P2X7 receptor antagonist JNJ-47965567 delays disease onset and progression, and improves motor performance in ALS SOD1G93A female mice. **Disease Models & Mechanisms**, Cambridge, v. 13, n. 10, 2020. DOI: 10.1242/dmm.045732. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33174532/>. Accessed on: 10 Mar. 2026.
78. KAN, L. K. *et al.* P2X7 receptor antagonism by AZ10606120 significantly reduced in vitro tumour growth in human glioblastoma. **Scientific Reports**, London, v. 13, n. 1, 2023. DOI: 10.1038/s41598-023-35712-5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37225786/>. Accessed on: 10 Mar. 2026.
79. LIU, Y. *et al.* Adenosine A2A receptor agonist ameliorates EAE and correlates with Th1 cytokine-induced blood brain barrier dysfunction via suppression of MLCK signaling pathway. **Immunity, Inflammation and Disease**, Oxford, v. 6, n. 1, p. 72–80, 2018. DOI: 10.1002/iid3.187. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29027376/>. Accessed on: 10 Mar. 2026.
80. AMODEO, D. A. *et al.* The adenosine A2A receptor agonist, CGS 21680, attenuates a probabilistic reversal learning deficit and elevated grooming behavior in BTBR mice. **Autism Research**, Hoboken, v. 11, n. 2, p. 223–233, 2018. DOI: 10.1002/aur.1901. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29193861/>. Accessed on: 10 Mar. 2026.
81. MATYASH, M. *et al.* The adenosine generating enzymes CD39/CD73 control microglial processes ramification in the mouse brain. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 12, n. 4, 2017. DOI: 10.1371/journal.pone.0175012. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28376099/>. Accessed on: 10 Mar. 2026.

9. DECLARATION OF GENERATIVE AI AND AI-ASSISTED TECHNOLOGIES IN THE WRITING PROCESS

During the preparation of this work, the authors used the current version of Gemini Pro and ChatGPT in order to assist with the translation of the manuscript from Portuguese to English and to improve the overall clarity and scientific fluency of the language. After using these tools, the authors reviewed and edited the content as needed and took full responsibility for the content of the published article.

5.1.2 Manuscrito 2

O **Manuscrito 2** intitulado “*Intervenção fisioterapêutica precoce baseada no Conceito Neuroevolutivo Bobath promove ganhos neurológicos e adaptações purinérgicas em bebês nascidos prematuros*” apresenta os resultados do estudo piloto e experimental, sob as normas da revista Purinergic Signalling.

Intervenção fisioterapêutica precoce baseada no Conceito Neuroevolutivo Bobath promove ganhos neurológicos e adaptações purinérgicas em bebês nascidos prematuros

Michele Breansini^{1,2}

Sarah Franco Vieira de Oliveira Maciel²

Filomena Marafon²

Andreia Machado Cardoso²

- 1- Representante legal da Clínica de Fisioterapia Pediátrica parceira Spazio Therapy Fisioterapia Ltda, Chapecó – SC.
- 2- Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas, Universidade Federal da Fronteira Sul – UFFS, SC 484 – Km 02, Fronteira Sul, Chapecó, Santa Catarina, Brasil.

Autor Correspondente

Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), SC-484, Km 02 - Fronteira Sul Chapecó, SC, 898-1899 Brasil, andreia.machado@uffs.edu.br

RESUMO

A prematuridade está associada a maior risco de alterações neurológicas decorrentes da imaturidade do sistema nervoso central e da ativação de processos inflamatórios. Nesse contexto, intervenções precoces baseadas na neuroplasticidade podem favorecer o desenvolvimento funcional e modular mecanismos biológicos envolvidos no neurodesenvolvimento. **Objetivo:** Analisar os efeitos da intervenção fisioterapêutica precoce baseada no Conceito Neuroevolutivo Bobath sobre a função neurológica, marcadores inflamatórios, fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e componentes da sinalização purinérgica em bebês nascidos prematuros. **Metodologia:** Estudo piloto, prospectivo, de braço único, com delineamento quase

experimental pré e pós-teste, incluindo 18 bebês prematuros com até 18 meses de idade. A função neurológica foi avaliada pelo Exame Neurológico Infantil de Hammersmith (HINE), e amostras de sangue periférico foram coletadas antes e após a intervenção para análise de citocinas, BDNF e componentes da sinalização purinérgica. A intervenção foi realizada durante 12 semanas, com duas sessões semanais de 45 minutos. Os dados foram analisados pelo teste *t* de Student pareado e correlação de Pearson ($p < 0,05$). **Resultados:** Houve aumento significativo do escore global do HINE ($p < 0,0001$), melhora em todas as seções avaliadas e resolução completa das assimetrias neuromotoras ($p < 0,0001$). Observou-se redução significativa da atividade da ADA ($p = 0,0004$) e dos níveis de ATP extracelular (ATPe) ($p = 0,0002$). Identificou-se correlação negativa significativa entre os escores do HINE e os níveis de ATPe ($r = -0,623$; $p = 0,049$), indicando que melhor desempenho neurológico esteve associado a menores concentrações de ATPe. **Conclusão:** A intervenção baseada no Conceito Neuroevolutivo Bobath promoveu melhora da função neurológica, acompanhada pela redução da ADA e do ATPe. A associação inversa entre HINE e ATPe demonstra, pela primeira vez, uma relação entre a recuperação funcional e a modulação da sinalização purinérgica em bebês prematuros, destacando o ATPe e a ADA como potenciais biomarcadores da resposta terapêutica.

Palavras-chave: Prematuridade; Desenvolvimento neurológico; Conceito Neuroevolutivo Bobath; Componentes da sinalização purinérgica; Hammersmith Infant Neurological Examination.

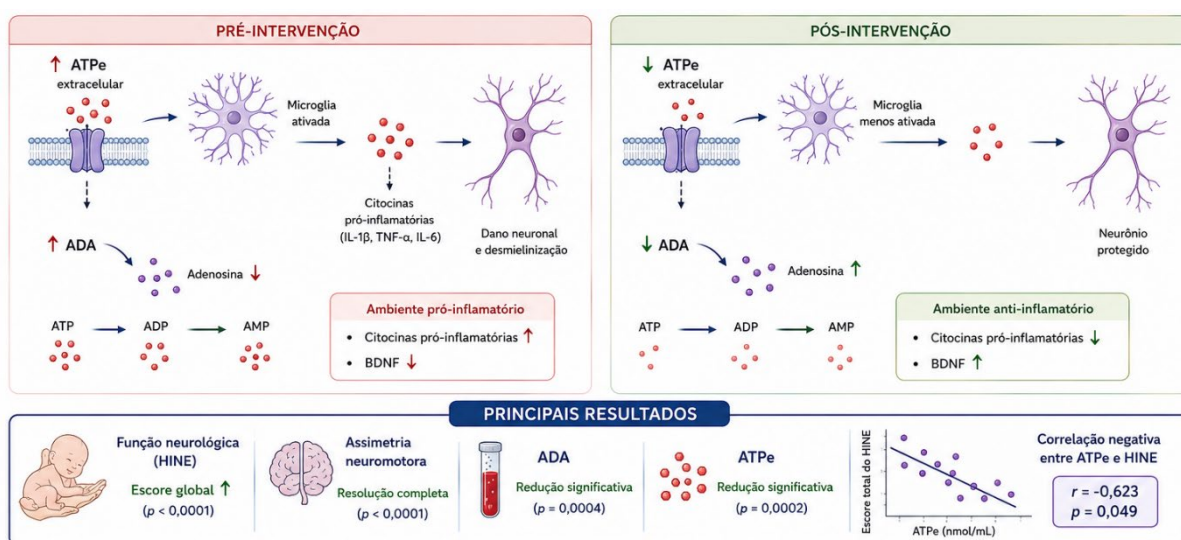
ABSTRACT

Prematurity is associated with an increased risk of neurological impairment due to central nervous system immaturity and inflammatory processes. Early interventions based on neuroplasticity principles may promote functional recovery and influence biological mechanisms involved in neurodevelopment. **Objective:** To investigate the effects of early physiotherapeutic intervention based on the Bobath Neurodevelopmental Concept on neurological function, inflammatory biomarkers, brain-derived neurotrophic factor (BDNF), and components of purinergic signaling in preterm infants. **Methods:** This prospective, single-arm pilot study included 18 preterm infants up to 18 months of age. Neurological function was assessed using the Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE), and peripheral blood samples were collected before and after intervention to evaluate inflammatory cytokines, BDNF, and components of purinergic signaling. Participants received Bobath-based intervention for 12 weeks, twice weekly (45 minutes/session). Data were analyzed using the paired Student's *t*-test and Pearson's correlation ($p < 0.05$). **Results:** HINE total scores increased significantly after intervention ($p < 0.0001$), with significant improvements across all domains and complete resolution of neuromotor asymmetries ($p < 0.0001$). Significant reductions were observed in adenosine deaminase (ADA) activity ($p = 0.0004$) and extracellular ATP (ATPe) levels ($p = 0.0002$). A significant negative correlation was identified between HINE scores and ATPe levels ($r = -0.623$; $p = 0.049$), indicating that better neurological performance was associated with lower extracellular ATP concentrations. **Conclusion:** Early physiotherapeutic intervention based on the Bobath Neurodevelopmental Concept improved neurological function

while reducing ADA activity and ATPe levels. The inverse association between HINE and ATPe provides the first evidence linking functional improvement to purinergic signaling modulation in preterm infants, supporting ATPe and ADA as promising biomarkers of therapeutic response and expanding the biological understanding of neuroplasticity following early intervention.

Keywords: Prematurity; Neurodevelopment; Bobath Neurodevelopmental Concept; Components of purinergic signaling; Hammersmith Infant Neurological Examination.

Graphical Abstract



Introdução

O nascimento prematuro constitui um desafio relevante para a saúde pública mundial, pois bebês nascidos antes de 37 semanas completas de gestação apresentam maior vulnerabilidade biológica e risco elevado de alterações neurológicas, motoras e funcionais ao longo do desenvolvimento [1, 2]. A imaturidade do Sistema Nervoso Central (SNC) que caracteriza essa população expõe o bebê a eventos adversos, como hipóxia, neuroinflamação e instabilidade hemodinâmica, capazes de afetar a organização estrutural e funcional do cérebro e de comprometer o desenvolvimento neuropsicomotor nos meses e anos subsequentes [3, 4]. Nesse contexto, a identificação precoce de alterações neurológicas e a implementação de intervenções terapêuticas direcionadas tornam-se essenciais para potencializar a neuroplasticidade durante o período em que o SNC apresenta maior capacidade de reorganização [5, 6, 7].

Alterações fisiológicas precoces associadas à prematuridade envolvem a

ativação de vias inflamatórias, desregulação de fatores neurotróficos e desequilíbrio dos componentes da sinalização purinérgica. A presença de citocinas pró-inflamatórias pode intensificar a susceptibilidade neuronal e comprometer a integridade da substância branca [8, 9], enquanto a redução de fatores neuroprotetores, como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), pode limitar mecanismos de diferenciação e maturação neuronal necessários ao desenvolvimento motor [10, 11].

Paralelamente, componentes extracelulares da sinalização purinérgica, como adenosina e enzimas ectonucleotidases, participam de rotas associadas à inflamação, neuroplasticidade e resposta funcional, configurando um eixo molecular de interesse para compreender as repercussões fisiopatológicas decorrentes da prematuridade. Em situações de hipóxia, estresse celular e inflamação, ocorre aumento da liberação de ATP para o meio extracelular. Em concentrações elevadas, o ATP atua como sinal de perigo e pode amplificar respostas inflamatórias por meio da ativação de receptores purinérgicos. Sua degradação sequencial por ectonucleotidases gera adenosina, nucleosídeo com propriedades predominantemente neuromoduladoras e imunorregulatórias. A adenosina desaminase participa desse equilíbrio ao metabolizar a adenosina, podendo modificar sua disponibilidade extracelular [12, 13].

A identificação precoce desses desfechos neurológicos adversos é essencial para orientar intervenções oportunas e potencializar a neuroplasticidade nos primeiros meses de vida. Nesse cenário, destaca-se o Exame Neurológico Infantil de Hammersmith (HINE) como instrumento clínico padronizado e sensível para estimar risco neuromotor, especialmente para Paralisia Cerebral (PC) e outras disfunções neurológicas [14, 15, 16]. Além disso, sua aplicação longitudinal, possibilita correlacionar o desempenho motor e neurológico com marcadores biológicos, contribuindo para uma compreensão mais abrangente dos mecanismos moleculares e fisiológicos subjacentes a prematuridade e suas repercussões no desenvolvimento infantil.

O Conceito Neuroevolutivo Bobath destaca-se como uma abordagem terapêutica destinada ao desenvolvimento motor de bebês nascidos prematuro, pois utiliza de estratégias de facilitação e inibição para reorganização do movimento e aprimoramento funcional [17, 18]. Fundamentado em princípios de neuroplasticidade e aprendizagem motora, o Conceito busca modular padrões atípicos e favorecer estratégias motoras eficientes, articulando-se com a perspectiva atual do controle

motor, que compreende o movimento como produto da interação entre indivíduo, tarefa e ambiente [19, 20].

Diante desse cenário, apesar dos avanços na compreensão do neurodesenvolvimento de bebês nascidos prematuros, permanece uma lacuna quanto aos mecanismos biológicos associados às respostas às intervenções fisioterapêuticas precoces. Até o momento, não foram identificados estudos que tenham avaliado simultaneamente a função neurológica, marcadores inflamatórios, componentes da sinalização purinérgica e BDNF em bebês nascidos prematuros submetidos ao Conceito Neuroevolutivo Bobath. Assim, este estudo apresenta uma abordagem inovadora ao integrar a avaliação neurológica pelo HINE, instrumento internacionalmente reconhecido, à análise de biomarcadores relacionados à neuroinflamação e neuroplasticidade, contribuindo para ampliar a compreensão dos mecanismos clínicos e biológicos associados à intervenção.

Materiais e Métodos

Trata-se de um estudo piloto, prospectivo, de braço único, com delineamento quase experimental pré e pós teste, sendo aprovado pela Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS) Campus Chapecó – SC, sob o protocolo nº 7.519.006.

A amostra foi constituída por conveniência, incluindo todos os participantes elegíveis recrutados durante o período do estudo. Em razão do caráter piloto da investigação, não foi realizado cálculo amostral, sendo composta por 18 bebês nascidos prematuros de qualquer idade gestacional, com idade de até 18 meses, sem diagnóstico estabelecido de PC, síndromes genéticas ou qualquer desordem neuromotora, atendidos em uma clínica especializada em Fisioterapia Pediátrica. O número amostral foi definido com base em estudos anteriores que utilizaram amostras semelhantes [21, 22, 23]. As coletas dos dados e intervenção ocorreram de maio de 2025 a março de 2026.

O recrutamento ocorreu de forma voluntária, sendo oferecida a participação aos pacientes encaminhados à referida clínica. As avaliações foram realizadas em dois momentos distintos, considerados em pré e pós-intervenção. Em ambos os momentos foram aplicados o HINE, conduzido por fisioterapeuta especialista e capacitada, bem como a coleta de sangue periférico para análise de marcadores

inflamatórios, BDNF e componentes da sinalização purinérgica, realizada por uma técnica de enfermagem especializada em procedimentos pediátricos.

As intervenções consistiram na aplicação do Conceito Neuroevolutivo Bobath, realizada durante 12 semanas, em dois atendimentos semanais de 45 minutos, respeitando a rotina e disponibilidade dos participantes. Condições clínicas agudas, tais como: quadros infecciosos, virais ou bacterianos, febre de quaisquer naturezas, sintomas respiratórios agudos, episódios de vômito ou diarreia, bem como reações sistêmicas pós-vacina acompanhadas ou não de febre, irritabilidade ou mal-estar geral foram considerados impeditivos absolutos para a realização do atendimento. Casos de desistência, faltas excessivas ou diagnóstico de nova condição clínica permitiram novo recrutamento, desde que respeitado o tempo necessário de intervenção.

As amostras sanguíneas foram encaminhadas aos laboratórios de pesquisa biológica da UFFS, Campus Chapecó, onde foram processadas, armazenadas em freezer -80°C e posteriormente analisadas segundo protocolos bioquímicos estabelecidos.

Intervenções através do Conceito Neuroevolutivo Bobath

O Conceito Neuroevolutivo Bobath, desenvolvido por Berta e Karel Bobath na década de 1940, fundamenta-se na compreensão da neuroplasticidade e na capacidade do sistema nervoso central de reorganizar-se diante de estímulos terapêuticos adequados. Inicialmente direcionado à paralisia cerebral, expandiu-se para diferentes condições neurológicas caracterizadas por alterações do tônus, controle postural e movimento voluntário. Trata-se de um modelo clínico baseado na análise e resolução de problemas motores, priorizando a qualidade do movimento, a organização postural e a funcionalidade, em oposição a protocolos rígidos [24].

As intervenções basearam-se na aplicação de manuseios terapêuticos específicos, cuidadosamente planejados de acordo com a idade corrigida, o nível de maturação neuromotora e as necessidades individuais de cada bebê, respeitando as diferentes fases do desenvolvimento motor e aplicados por fisioterapeuta certificada no Conceito Neuroevolutivo Bobath, garantindo rigor técnico e metodológico.

As intervenções ocorreram duas vezes por semana, com sessões de 45 minutos, ao longo de 12 semanas consecutivas, totalizando 24 atendimentos por

participante. Fundamentou-se na organização sensório-motora e na promoção de experiências motoras compatíveis com a idade corrigida dos bebês prematuros. A frequência e duração das sessões consideraram princípios da neuroplasticidade dependente de experiência, segundo os quais estímulos repetitivos, significativos e funcionalmente orientados favorecem reorganização sináptica e fortalecimento de circuitos neurais em desenvolvimento.

As sessões seguiram sequência estruturada: acolhimento e observação do estado comportamental; retirada mínima de roupas, respeitando particularidades sensoriais; aplicação de manuseios terapêuticos direcionados a objetivos funcionais; e finalização com reorganização sensório-motora e orientações familiares. Foram priorizados alinhamento postural, modulação do tônus, controle cefálico e de tronco, dissociação de cinturas e facilitação de transições posturais.

Além do *handling* terapêutico, utilizaram-se recursos como bolas, rolos, bancos, cueiros, redes e o corpo do terapeuta, promovendo interação dinâmica entre terapeuta e bebê. A intervenção precoce, centrada na família, buscou potencializar trajetórias motoras mais organizadas e funcionais durante período crítico do desenvolvimento neurológico.

Exame Neurológico Infantil de Hammesmith

O HINE é um instrumento padronizado de avaliação neurológica destinado a bebês entre 2 e 24 meses de idade, desenvolvido por Lilly Dubowitz e Victor Dubowitz no Hospital Hammersmith, em Londres, com o objetivo de oferecer uma ferramenta simples, reprodutível e de fácil aplicação clínica. O exame é amplamente utilizado para a identificação precoce de alterações neurológicas, especialmente em bebês prematuros ou com fatores de risco para comprometimento do neurodesenvolvimento [14].

O HINE é composto por 26 itens distribuídos em cinco domínios: nervos cranianos, postura, movimentos, tônus, reflexos e reações, com pontuação variando de 0 a 3 pontos por item, além do registro de comentários e assimetrias. A aplicação requer profissional previamente treinado e capacitado, a fim de garantir fidedignidade, validade e reprodutibilidade intra e interexaminador, considerando a necessidade de conhecimento aprofundado sobre desenvolvimento neurológico infantil e interpretação dos escores conforme a faixa etária [14, 25, 26].

O exame foi realizado em superfície adequada (cama ou tatame), com a criança preferencialmente despida, respeitando seu estado comportamental e conforto. Os registros foram efetuados em formulário próprio, com cálculo do escore global ao final. A avaliação foi aplicada no início do acompanhamento e reaplicada após 12 semanas de intervenção fisioterapêutica baseada no Conceito Neuroevolutivo Bobath, com o objetivo de monitorar a evolução da função neurológica.

Entre as principais limitações destacam-se a influência do estado comportamental do bebê, a necessidade de correção da idade em prematuros e o controle das condições ambientais durante o exame, fatores que podem impactar o desempenho e a interpretação dos resultados [14, 26].

A interpretação do escore global do HINE seguiu as recomendações clássicas de Haataja e seus colaboradores 1999 [14].

Enzimas do Sistema Purinérgico

A atividade da enzima E-NTPDase em linfócitos periféricos foi determinada como previamente descrito por Leal *et al.* 2005b, onde a atividade da enzima é medida pelo conteúdo de fosfato inorgânico (Pi) liberado, usando-se um ensaio colorimétrico. Simplificadamente, 20 μ L de amostra foram adicionadas ao meio de reação e pré-incubadas por 10 minutos a 37°C. A reação foi iniciada pela adição de substrato (ATP ou ADP) a uma concentração final de 2 mM e parada com ácido tricloroacético (TCA) 10%. A reação foi resfriada em gelo por 10 minutos para posterior quantificação do conteúdo de Pi liberado [27], utilizando o verde de malaquita como reagente colorimétrico e o KH_2PO_4 como padrão. A atividade enzimática específica foi expressa em nanomol de Pi liberado por minuto por miligrama de proteína (nmol de Pi/min/mg de proteína).

A atividade da enzima ADA em linfócitos periféricos foi determinada de acordo com o protocolo já descrito por Giusti e Galanti, 1984. Simplificadamente, 50 μ L de amostra foi incubado com adenosina 21 mM (pH 6.5) a 37°C por 60 minutos. Este método é baseado na liberação direta de amônia pela ADA em excesso de substrato. Os resultados foram expressos em unidades por miligrama de proteína (U/mg de proteína). Uma unidade (1 U) de ADA é definido como a quantidade de enzima necessária para liberar 1 mM de amônia por minuto a partir da adenosina nestas condições de reação.

Níveis de ATP Extracelular

Para determinação quantitativa dos níveis de ATPe no soro, foi utilizado o Kit de Determinação de ATP comercial (Invitrogen®). A quantificação foi realizada pelo método de bioluminescência, utilizando a enzima luciferase recombinante e seu substrato D-luciferina. O ensaio baseia-se na reação catalisada pela luciferase, que utiliza o ATP como cofator para a produção da luz. A intensidade da luminescência emitida é diretamente proporcional a concentração de ATP presente na amostra e foi mensurada em um comprimento de onda de 560nm.

Citocinas Pró e Anti-inflamatórias

Para determinação dos níveis de citocinas foi utilizado o kit BDTM Cytometric Bead Attay (CBA), específico para IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- e IFN- γ .

Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro

A análise do BDNF foi realizada utilizando kit ELISA para analisar o soro, conforme as instruções do fabricante: Kit ELISA para BDNF Humano (Thermo Fisher Scientific, Waltham, WA, EUA, número de catálogo EH42RB – 96 testes).

Todas as amostras foram analisadas utilizando os tampões, diluentes e substratos recomendados pelo fabricante e seguindo as diretrizes do mesmo para garantir a conformidade com o protocolo e minimizar erros de medição. Uma curva padrão de oito pontos foi colocada em cada placa. As amostras de soro foram diluídas quatro vezes, de acordo com as recomendações do fabricante. A leitura foi realizada com um leitor de microplacas (Modelo Synergy H1, BioTek, Winooski, VT, EUA) em um comprimento de onda de 450 nm. A faixa de detecção para BDNF foi de 0,066 a 16 ng/mL, com sensibilidade de 80 pg/mL. Os coeficientes de variação (CV) intra-ensaio e inter-ensaio foram <12% e <10%, respectivamente.

Análises Estatísticas

Os dados obtidos foram inicialmente analisados quanto a normalidade de sua distribuição pelo teste de Shapiro-Wilk. As variáveis que apresentaram distribuição

normal, foram expressas como média $\pm$ desvio padrão e analisadas por meio do Teste t Student para amostras pareadas. Para avaliar a associação linear entre as variáveis de interesse, foi utilizada a correlação de Pearson, sendo os resultados expressos pelo coeficiente de correlação (r) e seu respectivo valor de p . As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa estatístico GraphPad Prism, versão 8.3. Adotou-se como critério de significância estatística o valor de $p < 0,05$.

Resultados

Caracterização da Amostra

Dos 23 bebês nascidos prematuros elegíveis, 5 foram excluídos por apresentarem diagnóstico clínico de PC, síndromes genéticas e mal formações cerebrais e 18 participantes incluídos na amostra final. Destes, 88,9% ($n=16$) eram do sexo feminino. A idade gestacional média ao nascimento foi de $31,67 \pm 2,449$ semanas. Na avaliação inicial, a idade cronológica média dos bebês foi de $4,944 \pm 3,262$ meses, enquanto a idade corrigida média foi de $3,389 \pm 1,883$ meses. Na avaliação final, a idade cronológica média foi de $8,556 \pm 2,935$ meses e a idade corrigida média foi de $6,944 \pm 2,209$ meses.

Exame Neurológico Infantil de Hammesmith

A **Figura 1** apresenta a comparação dos escores globais do HINE obtidos antes e após a intervenção fisioterapêutica baseada no Conceito Neuroevolutivo Bobath.²¹ Observa-se um aumento significativo nos valores médios do HINE após o período de intervenção, sendo que os valores médios iniciais foram $34,83 \pm 13,91$, enquanto os valores médios do pós-intervenção foram $74,94 \pm 2,96$ $p < 0,0001$.

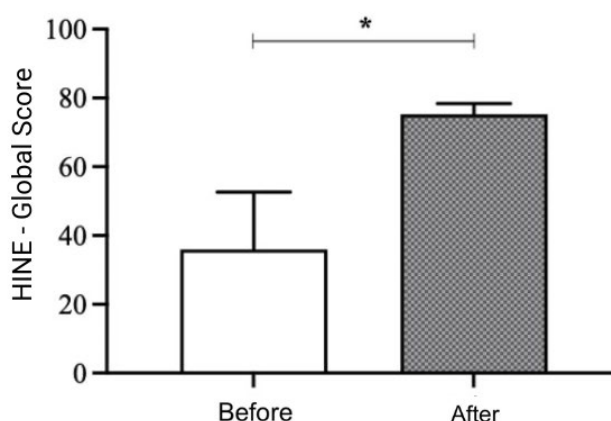


Figura 1: Comparação dos escores globais obtidos a partir do HINE pré e pós-intervenção (n=18). Os dados foram comparados utilizando o Teste t de Student pareado. * $p < 0,05$. Os resultados são expressos como média $\pm$ desvio padrão.

A **Tabela 1** apresenta as diferenças encontradas nos escores das seções pontuadas do HINE, observando que houve aumento significativo nos valores médios do HINE após o período de intervenção ($p < 0,0001$) nas seções de função dos nervos cranianos, postura, movimento, tônus, reações e reflexos. No que tange as diferenças de número de assimetrias, que passou de $2,944 \pm 2,437$ no pré-intervenção para $0,055 \pm 0,2357$ no pós-intervenção ($p < 0,0001$).

Tabela 1 – Diferenças dos Escores nas Seções do HINE

Diferenças dos Escores nas Seções do HINE				
Seções do HINE	Pré-intervenção M $\pm$ DP (n=18)	Pós-intervenção M $\pm$ DP (n=18)	p	R Squared
Escore Global	34,83 $\pm$ 13,91	74,94 $\pm$ 2,96	$p < 0,0001$	0,8819
Função Nervos Cranianos	10,78 $\pm$ 2,819	14,94 $\pm$ 0,2357	$p < 0,0001$	0,7054
Postura	6,000 $\pm$ 5,434	18,000 $\pm$ 0,000	$p < 0,0001$	0,8378
Movimento	2,722 $\pm$ 2,109	6,000 $\pm$ 0,000	$p < 0,0001$	0,7189
Tônus	13,44 $\pm$ 5,055	23,11 $\pm$ 1,023	$p < 0,0001$	0,8310
Reflexos e Reações	4,778 $\pm$ 2,691	13,06 $\pm$ 2,508	$p < 0,0001$	0,9143
Número de Assimetrias	2,944 $\pm$ 2,437	0,055 $\pm$ 0,2357	$p < 0,0001$	0,6090

Tabela 1: Representa a diferença dos escores nas seções obtidos a partir do HINE pré e pós-intervenção (n=18). Os dados foram comparados utilizando o Teste t de Student pareado. Os resultados são expressos como média $\pm$ desvio padrão, onde M= média e DP= desvio padrão. R Squared é o tamanho do efeito do Teste de Student pareado.

Enzimas do Sistema Purinérgico

A análise da atividade das enzimas E-NTPDase e ADA em linfócitos periféricos²¹ está representada pela **Figura 2**, evidenciando os efeitos da intervenção sobre a hidrólise de nucleotídeos e de adenosina. A **Figura 2A** demonstra os resultados à hidrólise de ATP, no qual os valores médios do período pré-intervenção foram $32,69 \pm 9,926$ nmol Pi/min/mg de proteína, enquanto o pós-intervenção $32,30 \pm 15,17$ nmol Pi/min/mg de proteína ($p=0,9256$). A **Figura 2B**, correspondendo a hidrólise de ADP apresentou os valores médios pré-intervenção $18,17 \pm 10,46$ nmol Pi/min/mg de proteína e $16,07 \pm 10,01$ nmol Pi/min/mg de proteína e pós-intervenção ($p=0,3787$). A **Figura 2C**, apresenta a hidrólise de AMP, com os valores médios pré-intervenção $9,978 \pm 3,506$ nmol Pi/min/mg de proteína e $9,953 \pm 4,815$ nmol Pi/min/mg de proteína pós-intervenção ($p=0,9867$).

Já a **Figura 2D**, apresenta a atividade de ADA, observando-se que houve redução após a intervenção quando comparada ao período basal. Inicialmente, os valores médios de ADA eram $26,815 \pm 22,48$ U/L, reduzindo para $4,511 \pm 6,805$ U/L no período pós-intervenção ($p<0,0004$).

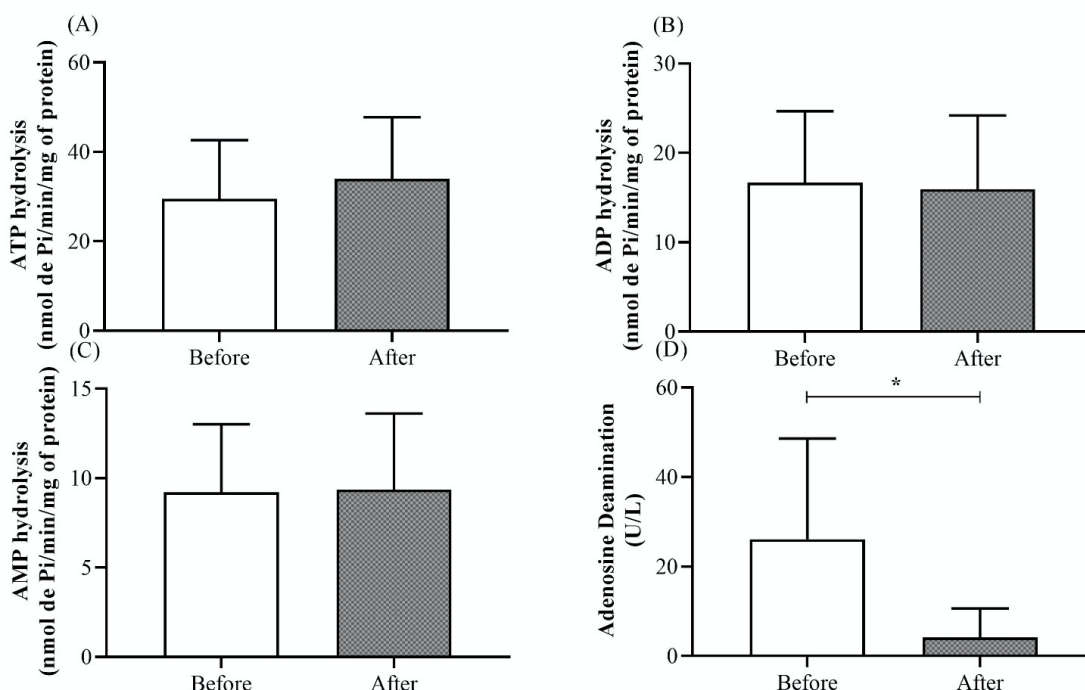


Figura 2 – Representa as Enzimas do Sistema Purinérgico pré e pós-intervenção (n=18). Os dados foram comparados utilizando o Teste t de Student pareado. * $p<0,05$. Os resultados são expressos como média $\pm$ desvio padrão.

Níveis de ATP Extracelular

Os níveis de ATPe estão apresentados na **Figura 3**. Foi observada redução significativa das concentrações de ATPe após a intervenção em comparação ao período pré-intervenção. Inicialmente, os valores médios de ATPe eram $36,60 \pm 13,39$ pmol, reduzindo para $10,95 \pm 5,671$ pmol no período pós-intervenção ($p < 0,0002$).

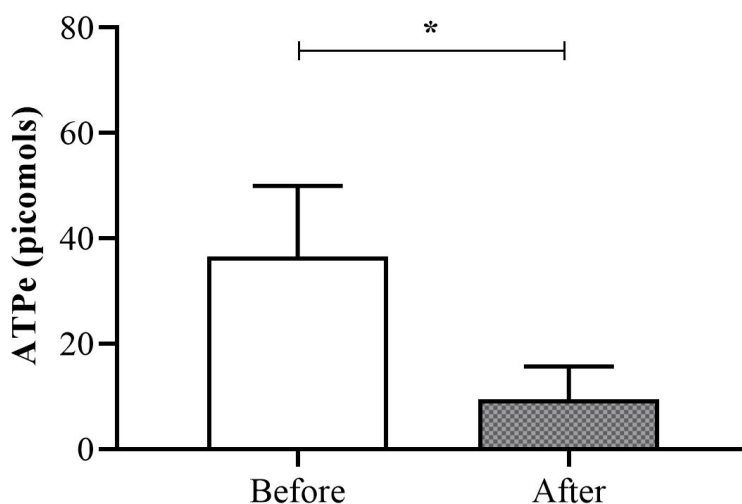


Figura 3 – Representa os Níveis de ATPe pré e pós-intervenção (n=18). Os dados foram comparados utilizando o Teste t de Student pareado. * $p < 0,05$. Os resultados são expressos como média $\pm$ desvio padrão.

Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro, Citocinas Pró e Anti-Inflamatórias

A avaliação das citocinas pró e anti-inflamatórias foi determinada a partir da análise de soro das amostras antes e após a intervenção proposta, sendo analisadas as concentrações das citocinas IL-10, IL-4, IL-6, IL-2, TNF e IFN- γ , representadas na **Figura 4**. Logo a **Figura 4A** resume a IL-10, onde os valores médios pré-intervenção foram de $9,176 \pm 3,228$ pg/ml, enquanto os pós-intervenção foram de $7,867 \pm 3,722$ pg/ml ($p = 0,4798$). A **Figura 4B** mostra os dados da IL-4 nos valores médios da pré-intervenção $9,288 \pm 10,12$ pg/ml e pós-intervenção $10,59 \pm 11,39$ pg/ml ($p = 0,8597$). A **Figura 4C** apresenta os dados da IL-6 pré-intervenção $16,42 \pm 17,52$ pg/ml e pós-intervenção $17,48 \pm 9,000$ pg/ml ($p = 0,8423$). A **Figura 4D** revela os dados da IL-2 pré-intervenção $6,040 \pm 0,0$ pg/ml e pós-intervenção $9,740 \pm 0,0$ pg/ml ($p = 0,5$). A **Figura 4E** representa os valores médios de IFN- γ pré-intervenção $8,675 \pm 5,342$ pg/ml e pós-

intervenção $9,264 \pm 2,689$ pg/ml ($p=0,1949$), a **Figura 4F** demonstra os valores de TNF pré-intervenção $7,772 \pm 2,172$ pg/ml e pós-intervenção $15,67 \pm 12,74$ pg/ml ($p=0,1831$) e a **Figura 4G** apresenta os valores médios de BDNF antes e após a intervenção através do Conceito Neuroevolutivo Bobath, sendo $0,8453 \pm 0,2990$ ng/mL e $0,8012 \pm 0,4422$ ng/mL ($p=0,5816$) respectivamente.

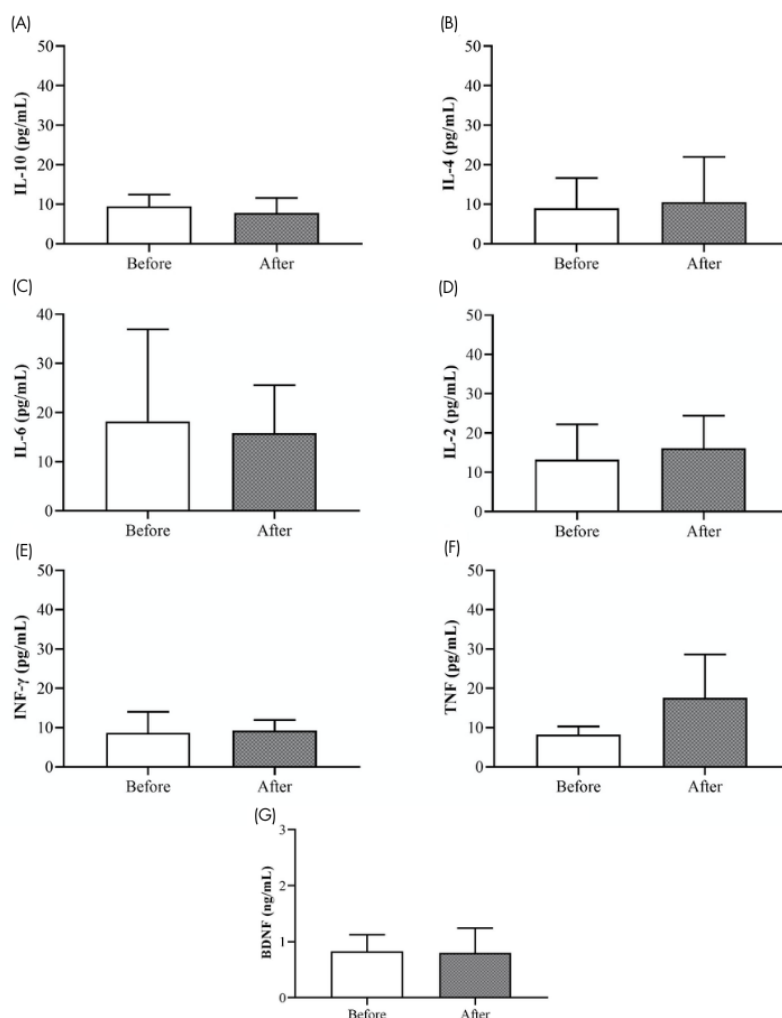


Figura 4 – Representam o BDNF e as Citocinas Pró e Anti-inflamatórias pré e pós-intervenção circulantes em soro (n=18). A) IL-10; B) IL-4; C) IL-6; D) IL-2; E) IFN-γ; F) TNF; G) BDNF das concentrações analisadas. Os dados foram comparados utilizando o teste *t* de Student. Os resultados são expressos como média $\pm$ desvio padrão.

Correlação das Variáveis

A **Tabela 2** apresenta a análise de correlação de Pearson entre as variáveis investigadas, evidenciando a existência de associações significativas entre

biomarcadores e parâmetros funcionais. Entre os achados, destacou-se a correlação negativa entre os escores do HINE e os níveis de ATPe ($r=-0,623$; $p=0,049$).

Tabela 2 – Correlações das Variáveis

Variáveis	r	p
HINE × ATP	0,812	0,0500
HINE × IL-2	0,590	0,0340
HINE × ADP	0,462	0,356
HINE × IL-4	0,367	0,218
HINE × IL-6	0,295	0,327
HINE × ADA	0,290	0,276
HINE × AMP	0,241	0,645
HINE × TNF	0,234	0,441
HINE × IFN- γ	0,226	0,457
HINE × ATPe	-0,623	0,049
HINE × BDNF	0,111	0,660
HINE × IL-10	0,009	0,977

Tabela 2: Representa as correlações das variáveis investigadas no pré e pós-intervenção (n=18). Os dados foram correlacionados utilizando a correlação de Pearson. Os resultados são expressos pelo coeficiente de correlação (r) e seu respectivo valor de p.

Discussão

A intervenção fisioterapêutica precoce baseada no Conceito Neuroevolutivo Bobath promoveu melhora significativa da função neurológica, acompanhada por redução da ADA e dos níveis de ATPe em bebês nascidos prematuros. Em conjunto, esses achados demonstram que a intervenção foi capaz de produzir adaptações funcionais e moleculares concomitantes durante um período de elevada plasticidade do sistema nervoso central. Embora os benefícios clínicos do Conceito Neuroevolutivo Bobath sejam amplamente descritos na literatura, os mecanismos biológicos subjacentes ainda permanecem pouco compreendidos. Nesse contexto, a modulação simultânea de componentes da sinalização purinérgica observada neste estudo representa um achado inovador, sugerindo que os efeitos da intervenção podem ultrapassar a reorganização motora e envolver processos relacionados à homeostase neuroinflamatória.

A melhora significativa dos escores do HINE confirma a efetividade da intervenção sobre a função neurológica dos bebês prematuros. O aumento do escore

global, associado à resolução das assimetrias previamente identificadas, evidencia evolução da organização postural, do controle motor, do tônus e da qualidade dos movimentos, componentes fundamentais para a maturação neurológica durante os primeiros meses de vida. Esses resultados corroboram estudos que demonstram que intervenções precoces baseadas no Conceito Neuroevolutivo Bobath favorecem a organização sensório-motora e potencializam mecanismos de neuroplasticidade em crianças com fatores de risco para alterações do desenvolvimento [15,20,24]. Considerando que as assimetrias avaliadas pelo HINE representam importantes marcadores precoces de comprometimento neurológico e maior risco para paralisia cerebral, especialmente unilateral, sua resolução após a intervenção reforça a relevância clínica do tratamento precoce [14,25,28,29].

Entretanto, o principal diferencial deste estudo foi a demonstração de que a melhora funcional ocorreu paralelamente à modulação do sistema purinérgico. Observou-se redução significativa dos níveis de ATPe e da atividade da ADA, sugerindo que a intervenção foi acompanhada por alterações em vias biológicas diretamente relacionadas à comunicação celular, ao controle da neuroinflamação e à neuroproteção. Esses resultados ampliam a compreensão dos possíveis mecanismos envolvidos na intervenção fisioterapêutica, indicando que adaptações clínicas podem ocorrer simultaneamente a modificações moleculares em um dos principais sistemas reguladores da homeostase cerebral.

O ATPe ocupa posição central na fisiopatologia da neuroinflamação. Em condições fisiológicas, atua como importante molécula sinalizadora; entretanto, quando liberado em excesso em resposta à hipóxia, estresse metabólico ou dano celular, passa a exercer função de sinal de perigo (danger-associated molecular pattern – DAMP), promovendo ativação de receptores purinérgicos, principalmente P2X7, recrutamento de células inflamatórias, ativação microglial e amplificação da resposta neuroinflamatória [31–33]. Na prematuridade, caracterizada por elevada vulnerabilidade do sistema nervoso central imaturo, o aumento da sinalização purinérgica tem sido relacionado ao comprometimento da maturação cerebral e do neurodesenvolvimento. Dessa forma, a redução significativa do ATPe observada após a intervenção representa um achado relevante desta pesquisa, sugerindo menor ativação de vias pró-inflamatórias e um ambiente extracelular potencialmente mais favorável aos processos de reorganização neural. Embora não seja possível estabelecer relação causal, a diminuição do ATPe reforça a hipótese de que parte dos

benefícios funcionais observados possa estar associada à modulação da resposta neuroinflamatória.

A redução da atividade da ADA fortalece essa interpretação. A ADA é a principal enzima responsável pela degradação da adenosina, molécula reconhecida por exercer efeitos anti-inflamatórios, neuromoduladores e neuroprotetores. Assim, sua menor atividade pode favorecer maior disponibilidade de adenosina no meio extracelular, potencializando mecanismos capazes de limitar a ativação inflamatória e preservar a homeostase do sistema nervoso central [31,32]. A redução concomitante de ATPe e ADA sugere, portanto, um redirecionamento da sinalização purinérgica para um perfil biologicamente mais favorável ao neurodesenvolvimento, constituindo uma das principais contribuições deste estudo para a compreensão dos efeitos biológicos da intervenção fisioterapêutica precoce.

O achado mais expressivo desta investigação foi a correlação negativa entre os escores do HINE e os níveis de ATPe. Observou-se que bebês com melhor desempenho neurológico apresentaram menores concentrações de ATPe, demonstrando que a evolução clínica ocorreu paralelamente à redução de um dos principais mediadores envolvidos na neuroinflamação. Essa associação possui elevada relevância científica, pois integra, pela primeira vez, um desfecho funcional validado com um biomarcador molecular da sinalização purinérgica em bebês prematuros submetidos à intervenção fisioterapêutica. Ainda que a natureza correlacional da análise não permita inferir causalidade, a consistência entre melhora clínica, redução do ATPe e diminuição da ADA fortalece a hipótese de que a modulação do sistema purinérgico represente um dos mecanismos biológicos envolvidos na resposta terapêutica. Sob essa perspectiva, o ATPe emerge como um potencial biomarcador complementar para monitoramento da evolução clínica, aproximando alterações moleculares e desfechos funcionais durante o acompanhamento longitudinal de bebês prematuros.

As análises de correlação também evidenciaram a integração entre diferentes sistemas reguladores do neurodesenvolvimento. As associações observadas entre BDNF e citocinas reforçam a interação entre mecanismos neurotróficos e imunológicos durante a maturação cerebral, enquanto as correlações entre citocinas pró e anti-inflamatórias refletem a natureza integrada da resposta imunológica. Da mesma forma, a correlação positiva entre ADP e AMP confirma a manutenção da

cascata de degradação do ATPe, reforçando a integridade funcional do sistema purinérgico [33,39,40].

Embora não tenham sido observadas alterações significativas nos níveis de BDNF e das citocinas inflamatórias, esses resultados não devem ser interpretados como ausência de resposta biológica. O BDNF apresenta elevada variabilidade periférica e sua concentração plasmática nem sempre acompanha as adaptações que ocorrem no sistema nervoso central. Além disso, modificações em fatores neurotróficos e citocinas podem requerer períodos mais prolongados de intervenção ou serem influenciadas pela idade gestacional, condições perinatais e maturação imunológica [35–38]. Em contraste, os componentes do sistema purinérgico parecem responder de forma mais precoce às intervenções, sugerindo que alterações em ATPe e ADA possam representar marcadores mais sensíveis das adaptações biológicas iniciais promovidas pela fisioterapia.

Este estudo apresenta limitações relacionadas ao delineamento de braço único, ao reduzido tamanho amostral e à ausência de grupo controle, impossibilitando dissociar completamente os efeitos da intervenção daqueles decorrentes da maturação natural do desenvolvimento. Além disso, os biomarcadores foram avaliados em sangue periférico, podendo não refletir integralmente os eventos que ocorrem no sistema nervoso central. Entretanto, a utilização integrada de avaliação neurológica padronizada, biomarcadores inflamatórios, neurotróficos e, principalmente, componentes da sinalização purinérgica permitiu uma abordagem inédita e abrangente das respostas à intervenção.

Em síntese, os resultados demonstram que a intervenção fisioterapêutica precoce baseada no Conceito Neuroevolutivo Bobath esteve associada não apenas à melhora da função neurológica, mas também à modulação de componentes centrais do sistema purinérgico. A redução simultânea dos níveis de ATP extracelular e da atividade da ADA, aliada à correlação negativa entre ATPe e HINE, constitui a principal evidência deste estudo e sugere que adaptações clínicas podem ocorrer paralelamente à atenuação de mecanismos relacionados à neuroinflamação. Esses achados ampliam a compreensão dos possíveis mecanismos biológicos envolvidos na fisioterapia precoce em bebês prematuros e posicionam o sistema purinérgico como um promissor alvo para futuras pesquisas voltadas ao monitoramento e à promoção do neurodesenvolvimento.

Conclusão

Este estudo demonstrou que a intervenção fisioterapêutica precoce baseada no Conceito Neuroevolutivo Bobath promoveu melhora significativa da função neurológica em bebês nascidos prematuros, evidenciada pelo aumento dos escores do HINE e pela resolução das assimetrias neurológicas. Paralelamente, observou-se redução significativa da atividade da ADA e dos níveis de ATPe, além de correlação negativa entre ATPe e HINE, indicando associação entre menores níveis de ATPe e melhor desempenho neurológico. Esses achados sugerem que os benefícios funcionais da intervenção estão associados à modulação da sinalização purinérgica, ampliando a compreensão dos possíveis mecanismos biológicos envolvidos na neuroplasticidade e na resposta à intervenção precoce em bebês prematuros.

Referências

- 1- Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol**. 2018 Oct; 52:3-12. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.04.003. Epub 2018 Apr 26. PMID: 29779863.
- 2- Harrison MS, Goldenberg RL. Global burden of prematurity. **Semin Fetal Neonatal Med**. 2016 Apr;21(2):74-9. doi: 10.1016/j.siny.2015.12.007. Epub 2015 Dec 28. PMID: 26740166.
- 3- Back SA, Luo NL, Borenstein NS, Levine JM, Volpe JJ, Kinney HC. Late oligodendrocyte progenitors coincide with the developmental window of vulnerability for human perinatal white matter injury. **J Neurosci**. 2001 Feb 15;21(4):1302-12. doi: 10.1523/JNEUROSCI.21-04-01302.2001. PMID: 11160401; PMCID: PMC6762224.
- 4- Hedderich DM, Bäuml JG, Menegaux A, Avram M, Daamen M, Zimmer C, Bartmann P, Scheef L, Boecker H, Wolke D, Gaser C, Sorg C. An analysis of MRI derived cortical complexity in premature-born adults: Regional patterns, risk factors, and potential significance. **Neuroimage**. 2020 Mar; 208:116438. doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.116438. Epub 2019 Dec 4. PMID: 31811902.
- 5- Frey BN, Andreazza AC, Ceresér KM, Martins MR, Valvassori SS, Réus GZ, Quevedo J, Kapczinski F. Effects of mood stabilizers on hippocampus BDNF levels in an animal model of mania. **Life Sci**. 2006 Jun 13;79(3):281-6. doi: 10.1016/j.lfs.2006.01.002. Epub 2006 Feb 7. PMID: 16460767.
- 6- Penha T de J da S, Villa LSCV, Pinheiro LGV. Recursos fisioterapêuticos eficazes no tratamento de crianças com paralisia cerebral. **REMAS** [Internet]. 30º de junho de 2025 [citado 26º de julho de 2026];3(1):157-69. Disponível em: <https://revistas.fasipe.com.br/index.php/REMAS/article/view/531>.

- 7- Zierden HC, Ortiz JI, DeLong K, Yu J, Li G, Dimitrion P, Bensouda S, Laney V, Bailey A, Anders NM, Scardina M, Mahendroo M, Mesiano S, Burd I, Wagner G, Hanes J, Ensign LM. Enhanced drug delivery to the reproductive tract using nanomedicine reveals therapeutic options for prevention of preterm birth. **Sci Transl Med**. 2021 Jan 13;13(576): eabc6245. doi: 10.1126/scitranslmed.abc6245. Erratum in: Sci Transl Med. 2021 Feb 3;13(579): eabg7212. doi: 10.1126/scitranslmed.abg7212. PMID: 33441428; PMCID: PMC8713427.
- 8- Paton MCB, Allison BJ, Li J, Fahey MC, Sutherland AE, Nitsos I, Bischof RJ, Dean JM, Moss TJM, Polglase GR, Jenkin G, McDonald CA, Miller SL. Human Umbilical Cord Blood Therapy Protects Cerebral White Matter from Systemic LPS Exposure in Preterm Fetal Sheep. **Dev Neurosci**. 2018;40(3):258-270. doi: 10.1159/000490943. Epub 2018 Sep 4. PMID: 30179864.
- 9- Stewart A, Tekes A, Huisman TA, Jennings JM, Allen MC, Northington FJ, Everett AD, Graham EM. Glial fibrillary acidic protein as a biomarker for periventricular white matter injury. **Am J Obstet Gynecol**. 2013 Jul;209(1):27. e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2013.02.049. Epub 2013 Mar 1. PMID: 23467054; PMCID: PMC3708978.
- 10- Cefis M, Chaney R, Wirtz J, Méloux A, Quirié A, Leger C, Prigent-Tessier A, Garnier P. Molecular mechanisms underlying physical exercise-induced brain BDNF overproduction. **Front Mol Neurosci**. 2023 Oct 5; 16:1275924. doi: 10.3389/fnmol.2023.1275924. PMID: 37868812; PMCID: PMC10585026.
- 11- Vaynman S, Gomez-Pinilla F. License to run exercise impacts functional plasticity in the intact and injured central nervous system by using neurotrophins. **Neurorehabil Neural Repair**. 2005 Dec;19(4):283-95. doi: 10.1177/1545968305280753. PMID: 16263961.
- 12- Cardoso AM, Manfredi LH, Maciel SFVO. Sinalização purinérgica e suas implicações fisiológicas. In: Cardoso AM *et al.* eds. **Sinalização purinérgica: implicações fisiopatológicas** [online]. Chapecó: Editora UFFS, 2021, pp. 15-27. Doi: <https://books.scielo.org/id/hj25v/01>.
- 13- Kuban KC, Joseph RM, O'Shea TM, Heeren T, Fichorova RN, Douglass L, Jara H, Frazier JA, Hirtz D, Rollins JV, Paneth N; Extremely Low Gestational Age Newborn (ELGAN) Study Investigators. Circulating Inflammatory-Associated Proteins in the First Month of Life and Cognitive Impairment at Age 10 Years in Children Born Extremely Preterm. **J Pediatr**. 2017 Jan; 180:116-123.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.09.054. Epub 2016 Oct 24. PMID: 27788929; PMCID: PMC5183478.
- 14- Haataja L, Mercuri E, Regev R, Cowan F, Rutherford M, Dubowitz V, Dubowitz L. Optimality score for the neurologic examination of the infant at 12 and 18 months of age. **J Pediatr**. 1999 Aug;135(2 Pt 1):153-61. doi: 10.1016/s0022-3476(99)70016-8. PMID: 10431108.
- 15- Romeo DM, Ricci D, Brogna C, Mercuri E. Use of the Hammersmith Infant Neurological Examination in infants with cerebral palsy: a critical review of the literature. **Dev Med Child Neurol**. 2016 Mar;58(3):240-5. doi: 10.1111/dmcn.12876.

Epub 2015 Aug 25. PMID: 26306473.

16- Novak I, Morgan C, Adde L, Blackman J, Boyd RN, Brunstrom-Hernandez J, Cioni G, Damiano D, Darrah J, Eliasson AC, de Vries LS, Einspieler C, Fahey M, Fehlings D, Ferriero DM, Fethers L, Fiori S, Forssberg H, Gordon AM, Greaves S, Guzzetta A, Hadders-Algra M, Harbourne R, Kakooza-Mwesige A, Karlsson P, Krumlinde-Sundholm L, Latal B, Loughran-Fowlds A, Maitre N, McIntyre S, Noritz G, Pennington L, Romeo DM, Shepherd R, Spittle AJ, Thornton M, Valentine J, Walker K, White R, Badawi N. Early, Accurate Diagnosis and Early Intervention in Cerebral Palsy: Advances in Diagnosis and Treatment. **JAMA Pediatr.** 2017 Sep 1;171(9):897-907. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.1689. Erratum in: JAMA Pediatr. 2017 Sep 1;171(9):919. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.3169. PMID: 28715518; PMCID: PMC9641643.

17- Bobath B, Bobath K. **Desenvolvimento Motor nos Diferentes Tipos de Paralisia Cerebral.** 1 ed. São Paulo, Manole, 1984.

18- Mancini MC, Figueiredo EM. Gravidade da paralisia cerebral e desempenho funcional. **Rev Bras Fisioter**, 2004, 8(3):253-60. Doi: https://www.researchgate.net/publication/238674945_Gravidade_da_paralisia_cerebral_e_desempenho_funcional.

19- Costa ABAS, Livramento RA. **Efeitos do conceito Bobath nas complicações neuromotoras de crianças com Paralisia Cerebral: uma revisão de literatura.** Trabalho de Conclusão de curso. (ASCES-UNITA) - Caruaru-PE, Brasil, 2017. Doi: <https://revistaft.com.br/a-relevancia-do-conceito-de-bobath-e-seus-efeitos-no-tratamento-fisioterapeutico-em-pacientes-com-paralisia-cerebral-uma-revisao-de-literatura/>.

20- Pagnussat AS, Simon AN, Santos CG, Postal M, Manaceiro S, Ramos RR. Atividade eletromiográfica dos extensores de tronco durante manuseio pelo Método Neuroevolutivo Bobath. **Fisioter. Mov.**, Curitiba, 2013, v. 26, n. 4, p. 855-862, set./dez. Doi: <https://www.scielo.br/j/fm/a/CKTQLjSBSM7nFKhZvxMPnfm/?format=html&lang=pt>.

21- Romeo DM, Cowan FM, Haataja L, Ricci D, Pede E, Gallini F, Cota F, Brogna C, Vento G, Romeo MG, Mercuri E. Hammersmith Infant Neurological Examination for infants born preterm: predicting outcomes other than cerebral palsy. **Dev Med Child Neurol.** 2021 Aug;63(8):939-946. doi: 10.1111/dmcn.14768. Epub 2020 Dec 18. PMID: 33336801.

22- Romeo, D.M., Cowan, F.M., Haataja, L., Ricci, D., Pede, E., Gallini, F., Cota, F., Brogna, C., Vento, G., Romeo, M.G. and Mercuri, E. (2021), Hammersmith Infant Neurological Examination for infants born preterm: predicting outcomes other than cerebral palsy. **Dev Med Child Neurol**, 63: 939-946. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14768>.

23- Uusitalo K, Haataja L, Nyman A, Lehtonen T, Setänen S; PIPARI Study Group. Hammersmith Infant Neurological Examination and long-term cognitive outcome in children born very preterm. **Dev Med Child Neurol.** 2021 Aug;63(8):947-953. doi: 10.1111/dmcn.14873. Epub 2021 Apr 8. PMID: 33834473.

24- Bobath K. **Uma base neurofisiológica para o tratamento da Paralisia Cerebral**. 2. ed. São Paulo: Manole; 1984.

25- Fehlings D, Makino A, Church P, Banihani R, Thomas K, Luther M, Lam-Damji S, Vollmer B, Haataja L, Cowan F, Romeo DM, George J, Kumar S. The Hammersmith Infant Neurological Exam Scoring Aid supports early detection for infants with high probability of cerebral palsy. **Dev Med Child Neurol**. 2024 Sep;66(9):1255-1257. doi: 10.1111/dmcn.15977. Epub 2024 May 31. PMID: 38818710.

26- Romeo DM, Arpaia C, Di Malta A, Pede E, Cicala GM, Ricci D, Serrao F, Mercuri E, Brogna C; Mild Encephalopathy Regional Network*. Early neurodevelopmental outcome in newborns with mild hypoxic-ischaemic encephalopathy. **Dev Med Child Neurol**. 2026 Feb 3. doi: 10.1111/dmcn.70199. Epub ahead of print. PMID: 41630606.

27- Chan KM, Delfert D, Junger KD. A direct colorimetric assay for Ca²⁺ -stimulated ATPase activity. **Anal Biochem**. 1986 Sep;157(2):375-80. doi: 10.1016/0003-2697(86)90640-8. PMID: 2946250.

28- Pietruszewski L, Nelin MA, Batterson N, Less J, Moore-Clingenpeel M, Lewandowski D, Levengood K, Maitre NL. Hammersmith Infant Neurological Examination Clinical Use to Recommend Therapist Assessment of Functional Hand Asymmetries. **Pediatr Phys Ther**. 2021 Oct 1;33(4):200-206. doi: 10.1097/PEP.0000000000000822. PMID: 34417428; PMCID: PMC9413503.

29- Romeo DM, Cioni M, Palermo F, Cilauro S, Romeo MG. Neurological assessment in infants discharged from a neonatal intensive care unit. **Eur J Paediatr Neurol**. 2013 Mar;17(2):192-8. doi: 10.1016/j.ejpn.2012.09.006. Epub 2012 Oct 11. PMID: 23062755.

30- Hadders-Algra M. Early diagnosis and early intervention in cerebral palsy. **Front Neurol**. 2014 Sep 24; 5:185. doi: 10.3389/fneur.2014.00185. PMID: 25309506; PMCID: PMC4173665.

31- Burnstock G. Purinergic Signalling: Therapeutic Developments. **Front Pharmacol**. 2017 Sep 25; 8:661. doi: 10.3389/fphar.2017.00661. PMID: 28993732; PMCID: PMC5622197.

32- Di Virgilio F, Dal Ben D, Sarti AC, Giuliani AL, Falzoni S. The P2X7 Receptor in Infection and Inflammation. **Immunity**. 2017 Jul 18;47(1):15-31. doi: 10.1016/j.immuni.2017.06.020. PMID: 28723547.

33- Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. **Lancet Neurol**. 2009 Jan;8(1):110-24. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70294-1. PMID: 19081519; PMCID: PMC2707149.

34- de Graaf-Peters VB, Hadders-Algra M. Ontogeny of the human central nervous system: what is happening when? **Early Hum Dev**. 2006 Apr;82(4):257-66. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2005.10.013. Epub 2005 Dec 19. PMID: 16360292.

35- Chao MV. Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many

signalling pathways. **Nat Rev Neurosci**. 2003 Apr;4(4):299-309. doi: 10.1038/nrn1078. PMID: 12671646.

36- Huang, Z., Xie, N., Illes, P. *et al*. From purines to purinergic signalling: molecular functions and human diseases. **Sig Transduct Target Ther** 6, 162 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00553-z>.

37- Engel T, Dale N. Purinergic Signaling in Epilepsy. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Vezzani A, Delgado-Escueta AV, editors. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*. 5th ed. New York: **Oxford University Press**; 2024. Chapter 73. PMID: 39637143.

38- Humberg A, Fortmann I, Siller B, Kopp MV, Herting E, Göpel W, Härtel C; German Neonatal Network, German Center for Lung Research and Priming Immunity at the beginning of life (PRIMAL) Consortium. Preterm birth and sustained inflammation: consequences for the neonate. **Semin Immunopathol**. 2020 Aug;42(4):451-468. doi: 10.1007/s00281-020-00803-2. Epub 2020 Jul 13. PMID: 32661735; PMCID: PMC7508934.

39- Hagberg H, Mallard C, Ferriero DM, Vannucci SJ, Levison SW, Vexler ZS, Gressens P. The role of inflammation in perinatal brain injury. **Nat Rev Neurol**. 2015 Apr;11(4):192-208. doi: 10.1038/nrneurol.2015.13. Epub 2015 Feb 17. PMID: 25686754; PMCID: PMC4664161.

40- Zimmermann H, Zebisch M, Sträter N. Cellular function and molecular structure of ecto-nucleotidases. **Purinergic Signal**. 2012 Sep;8(3):437-502. doi: 10.1007/s11302-012-9309-4. Epub 2012 May 4. PMID: 22555564; PMCID: PMC3360096.

6 CONCLUSÃO

Os resultados desta dissertação ampliam a compreensão dos mecanismos envolvidos no neurodesenvolvimento de bebês nascidos prematuros ao integrar evidências da literatura com achados experimentais obtidos em uma intervenção fisioterapêutica precoce baseada no Conceito Neuroevolutivo Bobath. Em conjunto, os dois manuscritos demonstram que o desenvolvimento neurológico na prematuridade deve ser compreendido como um processo multifatorial, influenciado pela interação entre neuroplasticidade, resposta inflamatória e sinalização purinérgica.

O primeiro manuscrito evidenciou que alterações inflamatórias e componentes do sistema purinérgico representam mecanismos biologicamente relevantes na fisiopatologia da prematuridade, reforçando o potencial desses sistemas como alvos para monitoramento e futuras estratégias terapêuticas voltadas à neuroproteção e ao desenvolvimento infantil.

Complementando essas evidências, o estudo experimental demonstrou que a intervenção precoce baseada no Conceito Neuroevolutivo Bobath promoveu melhora significativa da função neurológica, evidenciada pelo aumento dos escores do HINE e pela resolução das assimetrias neuromotoras, acompanhada por redução significativa da atividade da ADA e dos níveis de ATPe. Esses achados sugerem que os ganhos funcionais observados ocorreram concomitantemente à modulação de componentes da sinalização purinérgica, indicando uma possível integração entre adaptações clínicas e respostas biológicas desencadeadas pela intervenção.

Destaca-se, de forma inédita, a identificação de uma correlação negativa significativa entre os escores do HINE e os níveis de ATPe, indicando que melhores desfechos neurológicos estiveram associados a menores concentrações de ATP extracelular. Esse resultado representa uma contribuição original do presente estudo, ao estabelecer uma relação entre um instrumento clínico amplamente utilizado na avaliação neurológica infantil e um biomarcador molecular da sinalização purinérgica, fortalecendo a hipótese de que o ATPe possa refletir processos biológicos relacionados à recuperação funcional e à neuroplasticidade em bebês prematuros.

Embora os marcadores inflamatórios e o BDNF não tenham apresentado alterações significativas após a intervenção, seus resultados contribuem para compreender que diferentes vias biológicas podem responder em tempos distintos

durante o processo de desenvolvimento e reorganização neural, reforçando a complexidade dos mecanismos envolvidos na prematuridade.

Em síntese, esta dissertação demonstra que a intervenção fisioterapêutica precoce baseada no Conceito Neuroevolutivo Bobath promove benefícios neurológicos mensuráveis e está associada à modulação de componentes do sistema purinérgico. Além disso, apresenta evidências inéditas que aproximam marcadores moleculares e avaliação clínica funcional, abrindo novas perspectivas para o uso do ATPe e da ADA como biomarcadores de resposta terapêutica e para o desenvolvimento de futuras pesquisas voltadas aos mecanismos neurobiológicos da intervenção precoce em bebês nascidos prematuros.

REFERÊNCIAS

- ADIGUZEL, H. *et al.* Turkish Validity and Reliability of the Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) with High-Risk Infant Group: A Preliminary Study. **Turk Arch Pediatr.** 2022; 57(2):151-159.
- ALCÂNTARA, C. B.; COSTA, C. M. B.; LACERDA, H. S. Tratamento Neuroevolutivo – Conceito Bobath. Cap. 20 pp. 315 - 347, 2011. **Reabilitação em Paralisia Cerebral.** 1ª ed. Brasil - Medbook, 2011.
- ALBERCH, J.; PÉREZ-NAVARRO, E.; CANALS, J.M. Neuroprotection by neurotrophins and GDNF family members in the excitotoxic model of Huntington's disease. **Brain Research Bulletin**, v. 57, p. 817-822, 2002.
- BACK, S. A. *et al.* Selective vulnerability of late oligodendrocyte progenitors to hypoxia–ischemia. **The Journal of Neuroscience**, 2002, 22, 455–463.
- BLENCOWE, H. *et al.* National, regional and worldwide estimates of preterm birth. **Lancet.** 2012;9(379):2162–72.
- BRADFORD, M. M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. **Analytical Biochemistry**, v. 72, p. 248-254, 1976.
- BRADLEY, E. *et al.* Born too soon: global epidemiology of preterm birth and drivers for change. **Reprod Health.** 2025 Jun 23;22(Suppl 2):105.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde. Volume IV.** Brasília: Ministério da Saúde, 2023.
- BERNAL, G. P.; AMARANTE, D. C. L.; FAIAD, T. Método neuroevolutivo Bobath no tratamento da diplegia espástica: uma revisão bibliográfica. **Revista Inter Ciências** – IMES Catanduva, V.1, N.3, P.39-39, 2019.
- BOBATH, Karel. **Uma base neurofisiológica para o tratamento da Paralisia Cerebral.** 2. ed. São Paulo: Manole; 1984.
- BOBATH, B.; BOBATH, K. **Desenvolvimento Motor nos Diferentes Tipos de Paralisia Cerebral.** 1 ed. São Paulo, Manole, 1984.
- BODEAU- LININEC, F. *et al.* Etude Epidemiologique sur les Petits Ages Gestationnels (EPIPAGE) group. Do very preterm twins and singletons differ in their neurodevelopment at 5 years of age? **Arch Dis Child Fetal Neonatal** Ed 2013;98(06): F480–F487.

BOSANQUET, M. *et al.* A systematic review of tests to predict cerebral palsy in young children. **Dev Med Child Neurol** 2013;55(05):418–426.

BURNSTOCK, G. Purinergic nerves. **Pharmacological Reviews**, v. 24, p. 509- 581, 1972.

BURNSTOCK, G. Do some nerve cells release more than one transmitter? **Neuroscience** 1.239-248. 1976.

BURNSTOCK, G. A basis for distinguishing two types of purinergic receptor. In Cell membrane receptors for drugs and hormones: a multidisciplinary approach. Straub RW, Bolis L. (eds): **Raven Press**, New York, 1978, pp 107-118.

BURNSTOCK, G.; ARNETT, T. R.; ORRISS, I. R. Purinergic signalling in the musculoskeletal system. **Purinergic signalling**, v. 9, n. 4, p. 541-72, dez. 2013.

BYRNE, R. *et al.* Implementation of early diagnosis and intervention guidelines for cerebral palsy in a high-risk infant follow-up clinic. **Pediatr Neurol**. 2017; 76:66-71.

CARVALHO, M. E. *et al.* Vocal responsive- ness of preterm infants to maternal infant-directed speaking and singing during skin-to-skin contact (Kangaroo Care) in the NICU. **Infant Behav Dev** 2019; 57:101332.

CAO, J.; HUANG, M. Monitoring Early Neuromotor Performance using the Hammersmith Infant Neurologic Examintion to Predect Later Cognition. **Desenlopmen Medicine & Child Neurology**, vol. 64, Issue 7/p. 813-814, 2022.

CANPOLAT, F. E. *et al.* Adenosine deaminase levels in premature infants with respiratory distress syndrome and bronchopulmonary dysplasia. **J Matern Fetal Neonatal Med**. 2011 May;24(5):703-7.

CAYO, C. *et al.* The NDT/Bobath (NeuroDeveloppmental Treatment/Bobath) Approach. **NDTA Netwowk**. 2015; 22(2):1.

CASTILHO-WEINERT, L. V.; FORTI-BELLANI, C. D. Abordagem Fisioterapêutica pelo Conceito Neuroevolutivo Bobath. cap. 03, pp. 43 – 68. **Fisioterapia em Neuropediatria**. Curitiba, PR: Omnipax, 2011.

CARDOSO, A. M. *et al.* O. Sinalização purinérgica e suas implicações fisiológicas. In: CARDOSO, A. M. *et al.* eds. Sinalização purinérgica: implicações fisiopatológicas [online]. Chapecó: **Editora UFFS**, 2021, pp. 15-27. ISBN: 978-65-86545-47-0.

CENTOZE, D. *et al.* Synaptic plasticity during recovery from permanent occlusion of

the middle cerebral artery. **Neurobiology of Disease**, v. 27, p. 44-53, 2007.

CHAN, K.M. *et al.* A direct colorimetric assay for Ca²⁺ - stimulated ATPase activity. **Analytical Biochemistry**, v. 157, p. 375-380, 1986.

CHAO, M. V. Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signaling pathways. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 4, p. 299-309, 2003.

CHAWANPAIBOON, S. *et al.* Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. **The Lancet Global Health**, 2019, 7, e37–e46.

CHEN, Z. Y. *et al.* Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior. **Science**, v. 6, p. 140-143, 2006.

CHEONG, J.L.; DOYLE, L. W. Increasing rates of prematurity and epidemiology of late preterm birth. **J Paediatr Child Health**. 2012;48(9):784-788.

Conselho Nacional de Saúde. Resolução n 466 de 12 de dezembro de 2012.

Conselho Nacional de Saúde. Resolução n 441 de 12 de maio de 2011.

COOLS, R. *et al.* Working memory capacity predicts dopamine synthesis capacity in the human striatum. **Journal of Neuroscience**, 2008, 28, 1208–1212.

COTMAN, C. W.; BERTCHOLD, C. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. **Trends in Neuroscience**, v. 25, p. 295-301, 2002.

CORDEIRO, C. N. *et al.* Mathematical modeling of the biomarker milieu to characterize to preterm birth and predict adverse neonatal outcomes. **Am J Reprod Immunol**. 2016;75(5):594-601.

COLVER, A.; FAIRHURST, C.; PHAROAH, P. O. Cerebral palsy. **Lancet**. 2014;383(9924):1240-9.

DE LUCA, C. *et al.* Neuro-Immune Hemostasis: Homeostases and Diseases in the Central Nervous System. **Front Cell Neurosci**. 2018; 12:459.

DINOMAS, M.; MARRET, S.; VUILLEROT, C. Brain plasticity and early rehabilitative care for children after neonatal arterial cerebral infarction. **Arch Pediatr**. 2017;24(9S):9S61-9S68.

DING, Q. *et al.* Insulin-like growth factor I interfaces with brain-derived neurotrophic factor-mediated synaptic plasticity to modulate aspects of exercise-induced cognitive function. *Neuroscience*, v.140, p.823-833, 2006.

D'ONOFRIO, B. M. *et al.* Preterm birth and mortality and morbidity: A population-based quasi-experimental study. **JAMA Psychiatry**, 2013, 70, 1231–1240.

EVES, R. *et al.* Association of very preterm birth or very low birth weight with intelligence in adulthood: An individual participant data meta-analysis. **JAMA Pediatrics**, 2021, 175, e211058.

FERREIRA, L.; MEIJA, M. **Tratamento fisioterapêutico da Paralisia Cerebral: facilitação neuromuscular e conceito neuroevolutivo de Bobath**. 2004.

FIGUEIRA, F. **Pediatria**. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 3ª edição, 2004.

FREY, B.N; *et al.* Effects of mood stabilizers on hippocampus BDNF levels in an animal model of mania, **Life Sci**, v. 13, p. 281–286, 2006.

FRISONE, M.F. *et al.* Prognostic value of the neurologic optimality score at 9 and 18 months in preterm infants born before 31 weeks' gestation. **J Pediatr**. 2002;140(1):57-60.

FROUDIST-WALSH, S. *et al.* The effect of perinatal brain injury on dopaminergic function and hippocampal volume in adult life. **eLife**, 2017, 6, e29088.

FJØRTOFT, T. *et al.* Does a parent-administrated early motor intervention influence general movements and movement character at 3 months of age in infants born preterm? **Early Hum Dev**. 2017; 112:20-24.

FURTADO, M. A. S. *et al.* Translation and measurement properties of the Portuguese-Brazil version of the Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE-Br). **Rev Paul Pediatric**. 2024; 42: e2023105.

FÜRSTENAU, C. R. *et al.* Ecto-nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase as part of a multiple system for nucleotide hydrolysis by platelets from rats: Kinetic characterization and biochemical properties. **Platelets**, 2006, 17(2), 84–91.

GABEROVA, K.; PACHEVA, I.; IVANOV, I. Task-related fMRI in hemiplegic cerebral palsy-A systematic review. **J Eval Clin Pract**. 2018;24(4):839-850.

GALINSKY, R. *et al.* Glia and hemichannels: key mediators of perinatal encephalopathy. **Neural Regen Res**. 2018;13(2):181-189.

GAO, Q.; LI, Y.; CHOPP, M. Bone marrow stromal cells increase astrocyte survival via upregulation of phosphoinositide 3-kinase/ threonine protein kinase and mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase expression after anaerobic insult. **Neuroscience**, v.136, p. 123-134, 2005.

GEORGE, J. M. *et al.* Relationship between very early brain structure and neuromotor, neurological and neurobehavioral function in infants born <31weeks gestational age. **Early Hum Dev** 2018; 117: 74–82.

GEORGE, J. M. *et al.* Early clinical and MRI biomarkers of cognitive and motor outcomes in very preterm born infants. **Pediatr Res** 2021; 90: 1243–50.

GIL, Antônio Carlos. **Métodos e técnicas de pesquisa social**. 6. ed. São Paulo: Atlas, 2010.

GIUSTI, G.; GALANTI, B. **Methods of enzymatic analysis**. Weinheim: VerlagChemie, 1984.

GUSMAN, S.; TORRE, C. **Habilitação e reabilitação**. Fisioterapia aplicada em crianças com problemas neurológicos. Neurologia infantil. São Paulo, SP: Atheneu, v. 2, 4ª edição, 1753-1775. 2010.

GHASSABIAN, A. *et al.* Determinants of neonatal brain-derived neurotrophic factor and association with child development. **Dev Psychopathol**. 2017 Oct; 29(4):1499-1511.

HAATAJA, L. *et al.* Optimlly Score for the Neurologic Examination of the infant at 12 and 18 Months of Age. **J Pediatr** 1999; 135:153-61.

HAATAJA, L. *et al.* Neurologic examination in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy at age 9 to 14 months: use of optimality scores and correlation with magnetic resonance imaging findings. **J Pediatr** 2001; 138: 332–37.

HAATAJA, L. *et al.* Application of a scorable neurologic examination in healthy term infants aged 3 to 8 months. **J Pediatr** 2003; 143: 546.

HADDERS-ALGRA, M. *et al.* Effect of early intervention in infants at very high risk of cerebral palsy: a system- atic review. **Dev Med Child Neurol**. 2017;59(3):246-258.

HAIR Jr. *et al.* **Fundamentals of Research Methods in Administration**. Porto Alegre: Bookman, 2005.

HARRISON, M. GOLDENBERG, R. L. **Global Burden of Prematurity**. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. Vol. 21. Issue 2, Pages 74-79, April, 2016.

HAY, D. P. T. K. Hammersmith Infant Neurological Examination asymmetry score detects hemiplegic Cerebral Palsy from typical development. **Pediatr Neurol**. 2018 October; 87: 70–74.

HASLE, P. *et al*. Occupational health and safety management and operations management: shall the twain never meet? **6º Fórum de Operações Sustentáveis e Cadeia de Suprimentos da EUROMA** March 2019.

HEDDERICH, D. M., *et al*. An analysis of MRI derived cortical complexity in premature-born adults: Regional patterns, risk factors, and potential significance. **NeuroImage**, 2020; 208, 116438.

HIELKEMA, T.; HADDERS-ALGRA, M. Motor and cognitive outcome after specific early lesions of the brain - a systematic review. **Dev Med Child Neurol**. 2016;58 Suppl 4:46-52.

HOWARD, G. *et al*. Diagnostic accuracy of the Hammersmith Neonatal Neurological Examination in predicting motor outcome at 12 months for infants born very preterm. **Dev Med Child Neurol**. 2023; 65:1061–1072.

HOWSON, C. P. *et al*. Born too soon: preterm birth matters. **Reproductive Health**, 2013, 10(Suppl 1), S1.

HUMBERG, A. *et al*. Preterm birth and sustained inflammation: consequences for the neonate. **Semin Immunopathol**. 2020 Aug;42(4):451-468.

LAKATOS, E. M.; MARCONI, M. de A. **Fundamentos de metodologia científica**. 7. ed. São Paulo: Atlas, 2010.

LEAL, D.B. *et al*. Characterization of NTPDase (NTPDase1; ecto-apyrase; ecto-diphosphohydrolase; CD39; EC 3.6.1.5) activity in human lymphocytes. **Biochim Biophys Acta**, v. 1721, p.9-15, 2005.

LEI, J. *et al*. Maternal dendrimer-based therapy for inflammation-induced preterm birth and perinatal brain injury. **Sci Resp**. 2017; 7 (1): 6106.

LINSELL, L. *et al*. Prognostic factors for poor cognitive development in children born very preterm or with very low birth weight: a systematic review. **JAMA Pediatr** 2015; **169**:1162-72.

LUNKES, G.I. *et al*. Enzymes that hydrolyze adenine nucleotides in diabetes and associated pathologies. **Thromb Res**, v. 15, n. 109, p. 189-94, 2003.

KAZAK, F.; YARIM, G. F. Neuroprotective effects of acetyl-L-carnitine on lipopolysaccharide-induced neuroinflammation in mice: Involvement of brain-derived neurotrophic factor. **Neurosci Lett.** 2017; 658:32-36.

KOUYATE, T. S. *et al.* Plasma adenosine deaminase-1 and -2 activities are lower at birth in Papua New Guinea than in The Gambia but converge over the first weeks of life. **Front. Immunol.**, 24 September 2024.

KUBAN, K. C. *et al.* The breadth and type of systemic inflammation and the risk of adverse neurological outcomes in extremely low gestation newborns. **Pediatr Neurol.** 2015;52(1):42-8.

KUBAN, K. C. K. *et al.* (2017) Circulating inflammatory-associated proteins in the first month of life and cognitive impairment at age 10 years in children born extremely preterm. **J Pediatr** 180:116-123.

MAGALHÃES, R. C. *et al.* Urinary Levels of IL-1 β and GDNF in Preterm Neonates as Potential Biomarkers of Motor Development: A Prospective Study. **Mediators of Inflamm.** 2017; 2017:8201423.

MAGALHÃES, R. C. *et al.* Inflammatory molecules and neurotrophic factors as biomarkers of neuropsychomotor development in preterm neonates: **A Systematic Review.** **Int J Dev Neurosci.** 2018; 65:29-37.

MANCINI, M.C. *et al.* Gravidade da paralisia cerebral e desempenho funcional. **Rev Bras Fisioter**, 2004, 8(3):253-60.

MANCINI, MC.; COELHO, Z.A. C. **Raciocínio clínico em Terapia Ocupacional.** Belo Horizonte: Editora UFMG, 2008, p. 13-24.

MARCONI, M.; LAKATOS, E. **Metodologia Científica.** São Paulo: Atlas, 2004.

MATTAR, F. **Pesquisa de Marketing.** 3ª ed. São Paulo: Atlas, 2001.

McCLENDON, E. *et al.* Transient hypoxemia chronically disrupts maturation of preterm fetal ovine subplate neuron arborization and activity. **The Journal of Neuroscience**, 2017, 37, 11912–11929.

McGOWAN, E. C.; VOHR, B. R. Neurodevelopmental follow-up of preterm infants: what is new? **Pediatr Clin North Am** 2019; 66:509-23.

MONTEIRO, C. B. M.; ABREU, L. C.; VALENTI, V. E. **Paralisia Cerebral: teoria e prática.** São Paulo: Plêiade, 2015.

MOLTENI, R. *et al.* Exercise reverses the harmful effects of consumption of a high-fat diet on synaptic and behavioral plasticity associated to the action of brain-derived neurotrophic factor. **Neuroscience**, v. 123, p.429-440, 2004.

NIST M. D. *et al.* Inflammatory predictors of neurobehavior in very preterm infants. **Early Hum Dev.** 2020 Aug; 147:105078.

NOMURA, T. *et al.* infusion of brain-derived neurotrophic factor gene-modified human mesenchymal stem cells protects against injury in a cerebral ischemia model in adult rat. **Neuroscience**, v. 136, p.161-169, 2005.

NOSARTI, C. *et al.* Preterm birth and psychiatric disorders in young adult life. **Archives of General Psychiatry**, 2012, 69, E1–E8.

NOVAK, I. *et al.* Early, accurate diagnosis and early intervention in cerebral palsy: advances in diagnosis and treatment. **JAMA Pediatr.** 2017; 171:897-907.

OLIVEIRA, L. B. *et al.* **Recursos fisioterapêuticos na Paralisia Cerebral pediátrica.** Catussaba. v. 2 n. 2, 2013.

PAGNUSSAT, A. S. *et al.* Atividade eletromiográfica dos extensores de tronco durante manuseio pelo Método Neuroevolutivo Bobath. **Fisioter. Mov.**, Curitiba, 2013, v. 26, n. 4, p. 855-862, set./dez.

PATON, M. C. B. *et al.* Human Umbilical Cord Blood Therapy Protects Cerebral White Matter from Systemic LPS Exposure in Preterm Fetal Sheep. **Dev Neurosci.** 2018;40(3):258-270.

PESSOA, A. K. S. *et al.* **Efeitos do conceito Bobath nas complicações neuromotoras de crianças com Paralisia Cerebral: uma revisão de literatura.** Trabalho de Conclusão de curso. (ASCES-UNITA) - Caruaru-PE, Brasil, 2017.

PETTI, B. L.; PANG, T.; WOO, H. The ying and yang of neurotrophin action. **Nature Reviews Neuroscience**, v.6, p.603-614, 2005.

PILLA, C. *et al.* ATP diphosphohydrolase activity (apyrase, E.C. 3.6.1.5) in human blood platelets. **Platelets**, v. 7, p. 225-230, 1996.

PIETRUSZEWSKI, L. *et al.* Hammersmith Infant Neurological Examination Clinical Use to Recommend Therapist Assessment of Functional Hand Asymmetries. **Pediatr Phys Ther.** 2021 Oct 1;33(4):200-206.

PLOUGHMAN, M. *et al.* Endurance exercise facilitates relearning of forelimb motor skill after focal ischemia. **European Journal of Neuroscience**, v.25, p. 3453-3460, 2007.

RAO, R. *et al.* Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in infants < 32 weeks gestational age: correlation with antenatal factors and neonatal outcomes. **Pediatr. Res.** 2009 may; 65(5): 548-552.

RICCI, D. *et al.* Neurological examination at 6 to 9 months in infants with cystic periventricular leukomalacia. **Neuropediatrics** 2006; 37: 247–52.

RICCI, D. *et al.* Neurological examination of preterm infants at term equivalent age. **Early Hum Dev** 2008; 84: 751–61.

ROBSON, S. C.; SÉVIGNY, J.; ZIMMERMANN, H. The E-NTPDase family of ectonucleotidases: Structure function relationships and pathophysiological significance. **Purinergic Signalling**, v. 2, n. 2, p. 409-430, 2006.

ROMEO, D.M. *et al.* Neuromotor development in infants with cerebral palsy investigated by the Hammersmith Infant Neurological Examination during the first year of age. **Eur J Paediatr Neurol.** 2008;12(1):24-31.

ROMEO, D.M. *et al.* Prognostic value of a scorable neurological examination from 3 to 12 months post-term age in very preterm infants: a longitudinal study. **Early Hum Dev.** 2009; 85:405-8.

ROMEO, D. M. *et al.* Neurological assessment in infants discharged from a neonatal intensive care unit. **Eur J Paediatr Neurol** 2013; 17: 192–98.

ROMEO, D. M. Use of the Hammersmith Infant Neurological Examination in infants with cerebral palsy: a critical review of the literature. **Developmental Medicine & Child Neurology** 2016, 58: 240–245.

ROMEO, D. M. *et al.* Hammersmith Infant Neurological Examination for infants born preterm: predicting outcomes other than cerebral palsy. **Dev Med Child Neurol.** 2020 n. 8, p. 939-946.

ROMEO, D. M. *et al.* Hammersmith Infant Neurological Examination for infants born preterm: predicting outcomes other than cerebral palsy. **Dev Med Child Neurol.** 2021 Aug;63(8):939-946.

ROMEO, D. M. *et al.* Hammersmith Infant Neurological Examination in low-risk infants born very preterm: a longitudinal prospective study. **Dev Med Child Neurol.** 2022 Jul;64(7):863-870.

ROMEO, D. M. *et al.* Early neurodevelopmental result in newborns with mild hypoxic-ischemic encephalopathy. **Dev Med Child Neurol.** 2026; 00: 1–8.

SAIGAL, S.; DOYLE, L. W. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. **Lancet**, 2008, 371, 261–269.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA (SBP). **Manual de seguimento do recém-nascido de alto risco**. 2. ed. Rio de Janeiro: SBP, 2024.

SOLEIMANI, F. *et al.* Do NICU develop- mental care improve cognitive and motor outcomes for pre- term infants? A systematic review and meta-analysis. **BMC Pediatr** 2020; 20:67.

SOSSIN, W. S.; BARKER, P. Something old, something new: BDNF-induced neuron survival requires TRPC channel function. **Nature Neuroscience**, v.10, p.537-538, 2007.

SCHINIZ, D. *et al.* Indirect evidence for altered dopaminergic neurotransmission in very premature-born adults. **Hum Brain Mapp.** 2023; 44:5125–5138.

SPITTLE, A. *et al.* Early develop- mental intervention programmes provided post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairment in preterm infants. **Cochrane Database Syst Rev.** 2015;11(11):CD005495.

STEFAN, C.; JANSEN, S.; BOLLEN, M. Modulation of purinergic signaling by NPP. type ectophosphodiesterases. **Purinergic Signal.** 2, 361-370, 2006

STEWART, A. *et al.* Glial fibrillary acidic protein as a biomarker for periventricular white matter injury. **Am J Obstet Gynecol.** 2013;209(1):27. e1-7.

TILLEY, S. K. *et al.* Genomic biomarkers of prenatal intrauterine inflammation in umbilical cord tissue predict later life neurological outcomes. **Plos One.** 2017;12(5): e0176953.

UUSITALO, K. *et al.* Hammersmith Infant Neurological Examination and long-term cognitive outcome in children born very preterm. **Dev Med Child Neurol.** 2021 Aug;63(8):947-953.

VARNER, M. W. *et al.* The association of cord serum cytokines with neurodevelopmental outcomes. **Am J Perinatol.** 2015;30(2):115- 22.

VAYNMAN, S.; GÓMEZ-PINILLA, F. License to run exercise impacts functional plasticity in the intact and injured central nervous system by using neurotrophins.

Neurorehabil Neural Repair, v.19, p. 283-295, 2005.

VICTOR, A. *et al.* National and regional Temporal trends and forecasting of preterm birth in brazil: evidence from National birth data (2014-2023) with projections to 2030. **BMC Pregnancy Childbirth**. 2025 Dec 5;25(1):1339.

VOGEL, J. P. *et al.* The global epidemiology of preterm birth. **Best Pract Res Clin Obstetr Gynaecol**. 2018; 52:3–12.

VON, W. F. *et al.* Muscle contractures in patients with cerebral palsy and acquired brain injury are associated with extracellular matrix expansion, pro-inflammatory gene expression, and reduced rRNA synthesis. **Muscle Nerve**. 2018;58(2):277-285.

WAINIERH, H. *et al.* Prévention des complications de la Prématurité. **Rev Med Liege** 2024; 79: 5-6: 436-441.

WIXEY, J. A. *et al.* Review: Neuroinflammation in intrauterine growth restriction. **Placenta**. 2017; 54:117-124.

WOLKE, D. *et al.* The life course consequences of very preterm birth. **Annual Review of Developmental Psychology**, 2019, 1, 69–92.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Born too soon: decade of action on preterm birth. **Geneva: WHO**, 2023.

XIA, L. *et al.* Combined Analysis of Interleukin-10 Gene Polymorphisms and Protein Expression in Children with Cerebral Palsy. **Front Neurol**. 2018; 9:182.

YEGUTKIN, G. G. Nucleotide- and nucleoside-converting ectoenzymes: Important modulators of purinergic signaling cascade. **Biochim Biophys Acta** 1783:673-694, 2008.

YOUNGE, N.; GOLDSTEIN, R. F.; COTTON, C. M. Survival and neurodevelopment of periviable infants. **New England J Med**. 2017;376(19):1890.

ZIMMERMANN, H. Ectonucleotidases: Some Recent Developments and Note on Nomenclature. **Drug Dev. Res**. 52, 44-56, 2001.

ZIMMERMANN, H.; ZEBISCH, M.; STRÄTER, N. Cellular function and molecular structure of ecto-nucleotidases. **Purinergic Signalling**, v. 8, n. 3, p. 437-502, 2012.

ZHAO, L.Y. *et al.* Combination of morphine with low-dose naloxone for intravenous patient-controlled analgesia. **Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao** 2005; 27 (2):228-31.

ZERBETO, A. B.; CORTELO, F. M.; FILHO, É. B. C. Association between gestational age and birth weight on the language development of Brazilian children: a systematic review. **J Pediatr** (Rio J). 2015 Jul-Aug;91(4):326-32.

ZIERDEN, H. C. *et al.* Enhanced drug delivery to the reproductive tract using nanomedicine reveals therapeutic options for prevention of preterm birth. **Sci Transl Med**. 2021 Jan 13;13(576): eabc6245.

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto de Pesquisa: **“EFEITO DO CONCEITO NEUROEVOLUTIVO BOBATH NOS MARCADORES INFLAMATÓRIOS, FATOR NEUOTRÓFICO DERIVADO DO CÉREBRO, COMPONENTES DA SINALIZAÇÃO PURINÉRGICA E FUNÇÃO NEUROLÓGICA DE BEBÊS NASCIDOS PREMATUROS”**.

Prezados pais e/ou responsáveis pelo participante,

Seu filho (a) está sendo convidado (a) a participar da pesquisa **“EFEITO DO CONCEITO NEUROEVOLUTIVO BOBATH NOS MARCADORES INFLAMATÓRIOS, FATOR NEUOTRÓFICO DERIVADO DO CÉREBRO, COMPONENTES DA SINALIZAÇÃO PURINÉRGICA E FUNÇÃO NEUROLÓGICA DE BEBÊS NASCIDOS PREMATUROS”**.

Desenvolvida por **MICHELE BREANSINI**, discente do Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas da Universidade Federal da Fronteira Sul – UFFS, Campus de Chapecó – SC, sob orientação da Professora Orientadora **DRA. ANDREIA CARDOSO MACHADO**.

Conforme Resolução Conselho Nacional de Saúde nº 466 de 2012 item IV.3. a, o **objetivo central** do estudo é: “Analisar a efeito do Conceito Neuroevolutivo Bobath nos marcadores inflamatórios, fator neurotrófico derivado do cérebro, componentes da sinalização purinérgica e função neurológica de bebês nascidos prematuros”.

O seu filho (a) que está sendo convidado a participar desta pesquisa, segue os seguintes **critério de inclusão**, situados na Resolução Conselho Nacional de Saúde nº 466 de 2012 itens IV.3.a, d: considera-se qualquer raça, etnia, sexo ou classe social, bebês de nascimento prematuro, que tenham até 18 meses de idade, nascimento seja parto normal ou cesáreo, que tenham ou não permanecido hospitalizado, encaminhado ao serviço de fisioterapia com abordagem terapêutica através do Conceito Neuroevolutivo Bobath e que os pais e/ou responsáveis legais

consintam em participar da pesquisa assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE.

A participação do seu filho (a) na pesquisa será de fundamental importância, visto a necessidade de avaliarmos a relevância e aplicabilidade do Conceito Neuroevolutivo Bobath em bebês nascidos prematuros, pois, considerando suas premissas, o Conceito possui um papel importante, quando comparado as demais abordagens terapêuticas, pois trabalha com a biomecânica, respeitando todas as fases e marcos do desenvolvimento motor.

O aproveitamento precoce das janelas terapêuticas, possibilita melhores e maiores resultados quando relacionados à plasticidade cerebral. Tão logo, sabendo disso, quanto mais precoce forem as intervenções em proteger ou estimular o Sistema Nervoso Central – SNC, melhor será a resposta do bebê ao seu desenvolvimento, seja ele motor, cognitivo ou sensorial.

Além disso, existem alterações de marcadores inflamatórios sobre o comportamento da prematuridade e sua associação ao desenvolvimento motor nos primeiros meses de vida de bebês nascidos prematuros, porém há poucos estudos sobre esta temática, tornando ainda mais relevante compreender e descrever o comportamento de moléculas inflamatórias em resposta ao período de intervenção dos bebês nascidos prematuros.

A participação do seu filho (a) não é obrigatória e ele (a) tem plena autonomia para decidir se quer ou não participar, bem como desistir da colaboração neste estudo quando desejar, sem necessidade de qualquer explicação e sem nenhuma forma de penalização. Ele (a) não será penalizado (a) de nenhuma maneira caso decida não consentir na sua participação, ou desista da mesma. Contudo, ela é muito importante para a execução da pesquisa.

Ele (a) não receberá remuneração e nenhum tipo de recompensa nesta pesquisa, sendo a participação totalmente voluntária, podendo sair do estudo a qualquer momento sem ônus.

São **garantidos o sigilo e privacidade** conforme Resolução Conselho Nacional de Saúde nº 466 de 2012 item IV.3. c e:

Serão garantidas a confidencialidade e a privacidade das informações por ele

(a) prestadas. Qualquer dado que possa identificá-lo (a) será omitido na divulgação dos resultados da pesquisa e o material armazenado em local seguro.

A qualquer momento, durante a pesquisa, ou posteriormente, O senhor (a) poderá solicitar do pesquisador informações sobre a participação do seu filho (a) e/ou sobre a pesquisa, o que poderá ser feito através dos meios de contato explicitados neste Termo.

Serão utilizados os seguintes **procedimentos de pesquisa** e baseiam-se conforme Resolução Conselho Nacional de Saúde nº 466 de 2012 item IV.3.a).

A participação do seu filho (a) consistirá em realizar avaliação pré e pós-intervenção com o Conceito Neuroevolutivo Bobath, usando como instrumentos de avaliação o Exame Neurológico de Hammersmith – HINE, a mensuração dos marcadores inflamatórios, a análise do fator neurotrófico derivado do cérebro e componentes da sinalização purinérgica, coletado através de exame de sangue.

O tempo de duração das avaliações são de aproximadamente 15 minutos e o as intervenções com tempo estimado de 12 semanas, sendo dois atendimentos semanais de 45 minutos, organizadas datas e horários de acordo com as suas necessidades e particularidades, respeitando outrossim, rotinas e particularidades do participante e da família.

O Conceito Neuroevolutivo Bobath, abordagem terapêutica que será utilizada para as intervenções desta pesquisa, usará de manuseios terapêuticos específicos para o cuidado com bebê, utilizando de bolas, bancos, rolos, cueiros, redes e do próprio corpo do terapeuta, em uma interação recíproca e dinâmica entre paciente e terapeuta, levando a ativação do processamento sensório-motor ideal para o desempenho de tarefas e a aquisição de competências e habilidades, durante a participação da atividade, além de orientações e primordial participação da família nos cuidados em casa, oportunizando assim o modelo de intervenção centrado na família, baseando no contexto contemporâneo almejado pelo Conceito.

Tanto as coletas pré e pós-intervenção, quanto as intervenções, serão realizadas em uma clínica de fisioterapia especializada em Fisioterapia Pediátrica.

Ao final da pesquisa, todo material será mantido em arquivo, físico ou digital, por um período de cinco anos. Contudo, após este tempo, serão incinerados como forma de descarte.

A devolutiva sobre os resultados finais da pesquisa deverá ser realizada após

esta etapa de análise dos dados, divulgando assim, os resultados encontrados, através de um parecer fisioterapêutico impresso, contendo os dados da evolução do participante, juntamente com as análises bioquímicas, de maneira clara e de fácil entendimento, sendo apresentada e entregue ao senhores (as) na clínica de fisioterapia especializada em Fisioterapia Pediátrica, onde todas as coletas pré e pós-intervenção, assim como as intervenções se farão.

Benefícios diretos (individuais ou coletivos) aos sujeitos da pesquisa, conforme Resolução Conselho Nacional de Saúde nº 466 de 2012 item IV.3 b.

O benefício diretos e imediatos relacionado com a colaboração do seu filho (a) nesta pesquisa relacionam-se aos objetivos inicialmente propostos pela pesquisa, contemplando assim: a diminuição dos atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor oriundos da prematuridade, redução do aparecimento de assimetrias cranianas e torcicolos posicionais, aumento nos escores do Exame Neurológico de Hammersmith bem como a refreção no diagnóstico de Paralisia Cerebral, reduzindo consideravelmente o número de comprometimentos relacionados ao parto prematuro.

Além da interferência do Conceito sobre a melhora na concentração dos marcadores inflamatórios, aumento do fator neurotrófico derivado do cérebro, nos componentes da sinalização purinérgica e na função neurológica dos bebês nascidos prematuros, reduzindo assim complicações inerentes a prematuridade, estimulando a neuroplasticidade e promovendo ganhos significativos no desenvolvimento motor, cognitivo e sensorial.

Envolvimento ativo dos pais nos cuidados com o bebê, estabelecimento do vínculo pais-filho e no estado emocional dos pais, trazendo segurança e confiabilidade sobre a intervenção, acompanhamento e redução de quaisquer agravos.

Outrossim, os benefícios empregados a esta população posteriormente através do desenvolvimento de metodologias que potencializem a educação a profissionais da saúde sobre o acompanhamento e estímulo precoce a esta população, promovendo ganhos de conhecimento, percepção e entendimento sobre os comprometimentos decorrentes da prematuridade e a importância de intervir tão logo que os agravos se instalem, melhorando dessa maneira o processo saúde/doença. Desenvolvimento de estratégias de implantação sobre os cuidados em saúde do bebê prematuro junto a uma equipe multiprofissional. Implantação de programas de flow-up adequados com profissionais capacitados em avaliar, diagnosticar e intervir

precocemente. Além de cortes de custos com assistência em saúde com base nesse conhecimento, pois a estimulação precoce interferirá no processo de incorporação da PC, bem como nos atrasos do desenvolvimento motor oriundos da prematuridade.

Previsão de **riscos ou desconfortos** são descritos conforme Resolução Conselho Nacional de Saúde nº 466 de 2012 item IV.3 b: desta forma, os danos decorrentes podemos classificar em psicológicos/emocionais, físicos, sociais, jurídicos e financeiros/econômicos, dos quais citamos: desconforto, medo, vergonha, estresse, angústia, quebra de sigilo, cansaço, aborrecimento de qualquer natureza, quebra de anonimato, invasão de privacidade, possibilidade de constrangimento, alterações de comportamento, exposição de dados e fotos clínicas do participante que possam resultar na sua identificação, exposição da imagem do participante em vídeos (gravados ou não) que possam resultar na sua identificação ou mesmo gravação de imagens ou vídeos sem a permissão do participante, desconforto de qualquer natureza, divulgação de dados confidenciais, desconfortos e constrangimentos quando há falta de cuidado na elaboração do conteúdo e no modo de aplicação, alterações na autoestima provocadas pela evocação de memórias ou por reforços na conscientização sobre uma condição física ou psicológica restritiva ou incapacitante, interferência na vida e na rotina dos participantes.

Outros riscos podem ser inferidos, considerando a coleta de sangue para amostra da análise dos marcadores inflamatórios, do fator neurotrófico derivado do cérebro e componentes da sinalização purinérgica, dos quais citamos: constrangimento ao realizar exames, sangramentos, náuseas, tonturas, alteração da pressão arterial, possibilidade de desmaio, dores de maneira geral, desconforto local, dor e lesão nos nervos, hematomas, anafilaxia e ocorrência de infecções, erupções cutâneas ou urticária, risco de contaminação, sangramento prolongado, reação vago-vagal.

Além disso, riscos sobre a avaliação do Exame Neurológico de Hammersmith e a intervenção através com Conceito Neuroevolutivo Bobath podem ser considerados como: cansaço físico demonstrado por choro, desconforto por estímulo desregulatório de qualquer sistema sensorial (tátil, olfativo, gustativo, auditivo, visual e vestibular), sinais de estresse (sono, fome, fralda suja, dores), reflexo gastroesofágico, náuseas, vômitos, desconfortos abdominais, aumento da temperatura.

De igual maneira aos riscos exemplificados, existem **medidas minimizadoras** para a exposição deles na execução da pesquisa, dos quais citamos: garantia do sigilo em relação as suas respostas, as quais serão tidas como confidenciais e utilizadas apenas para fins científicos; garantia do acesso em um ambiente que proporcione privacidade durante a coleta de dados, uma abordagem humanizada, optando-se pela escuta atenta e pelo acolhimento do participante, obtenção de informações, apenas no que diz respeito àquelas necessárias para a pesquisa; garantia da não identificação nominal no formulário nem no banco de dados, a fim de garantir o seu anonimato; esclarecer e informar a respeito do anonimato e da possibilidade de interromper o processo quando desejar, sem danos e prejuízos à pesquisa e a si próprio; assegurar a confidencialidade e a privacidade, a proteção da imagem e a não estigmatização, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e/ou económico – financeiro; garantia da retirada do seu consentimento prévio, ou simplesmente interrupção do autopreenchimento das respostas e não enviar o formulário, caso desista de participar da pesquisa; garantia ao participante a liberdade de se recusar a ingressar e participar do estudo, sem penalização alguma por parte dos pesquisadores; garantia uma abordagem cautelosa ao indivíduo considerando e respeitando seus valores, cultura e crenças; promoção de privacidade em ambiente tranquilo e seguro; garantia do zelo pelo sigilo dos dados fornecidos e pela guarda adequada das informações coletadas, assumindo também o compromisso de não publicar o nome dos participantes (nem mesmo as iniciais) ou qualquer outra forma que permita a identificação individual; garantia ao participante de pesquisa o direito de acesso ao teor do conteúdo do instrumento (tópicos que serão abordados) antes de qualquer intervenção, para uma tomada de decisão informada; garantia ao participante de pesquisa que somente após ter dado o seu consentimento a intervenção será aplicada.

Além disso, outras medidas minimizadoras são consideradas: as avaliações/exames/procedimentos serão realizadas por profissionais capacitados e treinados; as avaliações/exames/procedimentos serão realizadas em local reservado para evitar possíveis constrangimentos; garantia de que o estudo será suspenso imediatamente ao perceber algum risco ou danos à saúde do participante da pesquisa, não previsto no termo de consentimento; garantia da retirada do seu consentimento prévio, ou simplesmente interrupção do tratamento, ou até a desistência em participar

da pesquisa; garantia de que não haverá interferência dos pesquisadores nos procedimentos habituais do local de estudo ou na vida do paciente; garantia de que o material será devidamente identificado, armazenado e transportado em recipiente específico e procedimentos padrão. Da mesma forma, será garantida a guarda da amostra coletada sob responsabilidade do pesquisador responsável.

No caso de sangramentos serão aplicadas técnicas de compressão asséptica e utilização de produtos cicatrizantes adequados, sendo realizado por profissional capacitado e treinado.

No caso de náuseas, tonturas, alteração de pressão arterial e/ou desmaios, o participante deixará de realizar o procedimento, e será devidamente assistido, e caso seja necessário, poderão ser realizados encaminhamentos a pronto atendimento para evitar/minimizar tais riscos.

No caso de dores, lesões, desconfortos físicos e hematomas, o participante será devidamente informado do tempo de duração destes riscos ou danos. A equipe científica estará preparada para reduzir esses danos utilizando compressas frias/quentes, e caso seja necessário, encaminhamentos a pronto atendimento para evitar/minimizar tais riscos.

No caso de reação vago-vagal, assegurar que o participante esteja assentado em uma cadeira apropriada ou deitado em uma cama, verificando se há pessoal de apoio disponível; reclinar e proteger o paciente para evitar lesões. Procurar assistência de contingência, se necessário.

No caso de dor e lesão nos nervos, o colhedor deve remover imediatamente a agulha do braço do participante e pressionar o local. Perguntar ao participante se a sensação acabou. Se assim for, tentar puncionar outro local, se o participante estiver disposto e consentir. Explicar ao participante que um nervo foi tocado e solicitar para comunicar mais dormência, fraqueza ou sensação de choque no mesmo local.

No caso de sangramento prolongado, deve-se continuar a aplicar pressão. Normalmente, após minutos forma-se uma rede de fibrina suficiente para estancar o sangramento. Recomendar não levantar objetos pesados com o braço e informar sobre a possibilidade de apresentar um hematoma.

No caso de hematomas, deve-se retirar a agulha e garrote e aplicar pressão no local por um período mínimo de 3 minutos. Conferir o local e se o hematoma parou de se formar. Pode se aplicar um curativo compressivo durante um mínimo de meia hora.

No caso de alergias, interrompa imediatamente, observe se a reação foi local e/ou sistêmica. Realizar a troca do material utilizado e encaminhar ao pronto atendimento caso necessário.

Garantia de que as coletas do tipo invasiva serão realizadas seguindo as recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial para Coleta de Sangue Venosa; garantia do correto manuseio dos materiais e equipamentos utilizados para o procedimento, ao conhecimento do profissional que realiza a coleta, ao uso de equipamentos de proteção individual (luvas, máscara, gorros, etc.); garantia de que o pesquisador fará a correta assepsia (lavagem de mãos, assepsia antes da punção com etanol 70%); garantia da assepsia das salas de coleta; garantia de que serão utilizados materiais de coleta estéreis e descartáveis, com pessoal capacitado e paramentado (com os equipamentos de proteção individual adequados para a técnica de punção venosa; garantia de que haverá suspensão imediata do teste caso o participante se sinta mal; garantia de que a equipe de coleta de amostras biológicas executora do procedimento, está treinada para atender o participante de maneira segura e imediata, declaração na Plataforma Brasil que haverá formação de banco de material biológico; informação, no termo de consentimento, de forma clara e completa, as informações relacionadas a coleta, armazenamento, utilização e destino final do material biológico.

Qualquer intercorrência médica, tais como anafilaxia e/ou infecções serão devidamente tomadas medidas para encaminhamento ao pronto atendimento e procedimentos necessários.

Sobre as medidas minimizadoras durante a avaliação e intervenção ressaltamos: respeitar tempo e respostas sobre todo e qualquer manuseio realizado com o bebê, lembrando que bebê que chora, não processa e nem armazena qualquer informação que está sendo demandada. As facilitações sempre trarão respostas sobre as reações cervical de endireitamento, óptica e labiríntica de retificação e de proteção, buscando sempre alinhamento, bases de suporte, centro de massas, dissociação e sinergias sobre todos os segmentos corporais do bebê, tais informações podem exaurir o bebê e causar fadiga.

No caso de desconfortos por qualquer estímulo desregulatório de qualquer sistema sensorial, retirar o mínimo de roupas, mantendo as vestimentas mais grosseiras e facilitar a regulação usando de manuseios específicos para regular e autorregular o bebê, ofertando ao bebê uma experiência estável e equilibrada. As

posições são aquelas em que o bebê está “reagrupado” sobre si mesmo, estando em estado de “enrolamento”, os diferentes grupos musculares estão colocados em posições favoráveis a coordenação motora. É dessas posições que vai depender o desenvolvimento psicomotor da criança, e que a levará progressivamente à autonomia e à conquista do mundo exterior. No início, o bem-estar da criança depende, em grande medida, do adulto e do seu meio. Por isso, atribuiremos uma grande importância a todos os gestos da vida cotidiana (mamadeira, fraldas, banho etc.). Respeitando algumas regras simples, podemos aumentar o bem-estar da criança e facilitar seu desenvolvimento ulterior. Por isso, sempre que possível, os horários das intervenções serão estabelecidos de acordo com a rotina e alertas do bebê e família.

O “enrolamento” é capital para o bebê. Segure-o com as mãos bem abertas, uma delas sob a cabeça e a parte superior das costas, a outra segurando o quadril e a parte inferior das costas. Os braços do bebê ficam à frente. Você pode sentir como ele vai se “reagrupar” e se enrolar por iniciativa própria.

No caso de sinais de estresse como sono, fome, fralda suja e dores, identificar qual está sendo o sinal e buscar saná-lo imediatamente, visto que tais situações interferirão no desempenho da avaliação e intervenção.

Orientar pais e/ou responsáveis sobre alimentação ser administrada 1h antes da intervenção a fim de evitar qualquer refluxo gastroesofágico, náuseas, vômitos e desconfortos abdominais. Se mesmo, mantendo tal cautela e orientação os sintomas aparecerem, interromper manuseios até total reestabelecimento clínico do bebê.

Em caso de estados febris no dia da intervenção, aumento da temperatura durante a intervenção ou qualquer outra intercorrência médica que não tenha sido pautada na pesquisa, imediatamente será cancelado o horário, tomando medidas para encaminhamento ao pronto atendimento e procedimentos necessários.

Outro sim, fica ao pesquisador a suspensão imediata da pesquisa ao perceber riscos ou danos a saúde do participante não previstos no termo de consentimento livre e esclarecido, oferecendo-lhe todo suporte e assistência necessária.

Vale ressaltar que outras pesquisas usando bebês nascidos prematuros, de idade gestacionais ainda menores que as elencadas a esta pesquisa, foram encontradas na literatura disponível, conduzindo a construção e delineamento desta metodologia de maneira segura e confortável.

Em contrapartida a isto, mesmo que considerados esses inúmeros riscos acompanhados de suas medidas minimizadoras, os benefícios serão

significativamente maiores, visto interferir amplamente no desenvolvimento neuropsicomotor, na funcionalidade e qualidade de vida.

Compondo assim estudos semelhantes, exemplifica Magalhães *et al.* 2017, onde usaram 40 bebês em seu estudo, nascidos entre 28 e 32 semanas incompletas de gestação, com o objetivo de verificar através de coletas de sangue, testes de urina e avaliação do desempenho motor, a associação entre biomarcadores, fatores neurotróficos e a presença de anormalidades no desenvolvimento motor desses bebês.

Já Rao e colaboradores 2009, avaliaram 33 bebês nascidos prematuros, verificando as concentrações de fatores neurotróficos derivados do cérebro, através de coletas de sangue no primeiro dia de nascimento, entre 6-10 dias, 30 dias e nos 60 dias de vida.

Tais pesquisas corroboram na aplicabilidade deste estudo, pois além da verificação dos marcadores inflamatórios, fator neurotrófico derivado do cérebro, componentes da sinalização purinérgica e função neurológicas, interviremos precocemente com a abordagem terapêutica do Conceito Neuroevolutivo Bobath, impedindo que quaisquer atrasos e/ou anormalidades no desenvolvimento motor ocorram e prejudique significativamente esses participantes ao longo da vida.

Os resultados serão divulgados em eventos e/ou publicações científicas mantendo sigilo dos dados pessoais conforme Resolução Conselho Nacional de Saúde nº 466 de 2012 item XI.2.h.

Caso concorde em participar, uma via deste termo ficará em seu poder e a outra será entregue ao pesquisador.

Não receberá cópia deste termo, mas apenas uma via.

Desde já agradecemos sua participação, conforme Resolução Conselho Nacional de Saúde nº 466 de 2012 item IV.3.f.

CAAE: 86710325.7.0000.5564

Número do Parecer de aprovação no CEP/UFFS: 7.519.006

Data de Aprovação: 23 de abril de 2025.

Chapecó – SC, abril de 2025.

MICHELE BREANSINI
Pesquisador Responsável

Contatos Relevantes da Pesquisa

Contato profissional com a pesquisadora responsável:

Telefone: (49) 99909 6681

E-mail: michele.breansini@estudante.uffs.edu.br

Endereço para Correspondência: Rua João da Cruz e Souza, 1085 – E, Bairro Cristo Rei, Chapecó – SC, CEP 89810-160.

Contato do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal da Fronteira Sul:

Em caso de dúvida quanto à condução ética do estudo, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal Fronteira Sul – UFFS:

Telefone: (49) 2049-3745

E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br

Endereço para Correspondência: Universidade Federal da Fronteira Sul – UFFS – Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal Fronteira Sul – UFFS, Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul, CEP 89815-899 Chapecó - Santa Catarina – Brasil.

Declaro que entendi os objetivos e condições da participação do meu filho (a) na pesquisa e concordo com a participação.

Nome completo do (a) responsável: _____

Assinatura:

MICHELE BREANSINI
Pesquisador Responsável

ANEXO A – Parecer Consubstanciado do CEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DA
FRONTEIRA SUL - UFFS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITO DO CONCEITO NEUROEVOLUTIVO BOBATH NOS MARCADORES INFLAMATÓRIOS, FATOR NEUOTRÓFICO DERIVADO DO CÉREBRO, COMPONENTES DA SINALIZAÇÃO PURINÉRGICA E FUNÇÃO NEUROLÓGICA DE BEBÊS NASCIDOS PREMATUROS

Pesquisador: MICHELE BREANSINI

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 86710325.7.0000.5564

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL - UFFS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 7.519.006

Apresentação do Projeto:

TRANSCRIÇÃO e RESUMO

Introdução: A prematuridade é definida como parto antes de 37 semanas completas de gestação, se tornando a principal causa de morte neonatal no mundo e maior causa de mortalidade infantil antes dos 5 anos de idade. Além dos variados impactos a longo da vida de bebês sobreviventes, incluindo principalmente o risco aumentado de Paralisia Cerebral. Estudos mostram que o Exame Neurológica Infantil de Hammersmith fornece a identificação precoce e reforçam o encaminhamento para a intervenção precoce e tratamentos de atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor. Os marcadores inflamatórios incluem a liberação de citocinas que podem por sua vez, contribuir para a neuroinflamação, potencialmente interferindo no desenvolvimento do Sistema Nervoso Central. O fator neurotrófico derivado do cérebro é uma proteína mais abundante no cérebro, responsável pelo desenvolvimento e manutenção do sistema neural, bem como os componentes da sinalização purinérgica. O Conceito Neuroevolutivo Bobath por sua vez usa de suas atribuições para promover estímulos inibitórios dos padrões de movimento que afetam as execuções normais, usando de facilitação, inibição e estimulação como abordagem através de um modelo de prática holística e interdisciplinar, centrado na família, baseando-se na análise de movimento para habilitar e

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar

Bairro: Área Rural

CEP: 89.815-899

UF: SC

Município: CHAPECO

Telefone: (49)2049-3745

E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DA
FRONTEIRA SUL - UFFS



Continuação do Parecer: 7.519.006

reabilitar. **Objetivos:** Avaliar os efeitos da abordagem terapêutica do Conceito Neuroevolutivo Bobath sobre os marcadores inflamatórios, fator neurotrófico derivado do cérebro, sinalizações purinérgicas e função neurológica de bebês nascidos prematuros. **Metodologia:** A pesquisa possui delineamento metodológico quanti-qualitativo, caracterizado como intervencionista, de cunho descritivo e longitudinal, constituída de pré e pós teste. A amostra será composta por 20 bebês nascidos prematuros de até 18 meses de idade, que terão o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado pelos pais e/ou responsáveis legais. Será realizada a avaliação da função neurológica com o Exame Neurológico Infantil de Hammersmith e coleta de sangue para verificar os marcadores inflamatórios, fator neurotrófico derivado do cérebro e componentes da sinalização purinérgica pré e pós intervenção com o Conceito Neuroevolutivo Bobath. **Resultados Esperados:** Espera-se com os resultados obtidos a diminuição de atrasos oriundos da prematuridade, refração das assimetrias cranianas posicionais, bem como torcicolos posicionais, aumentos dos escores do Exame Neurológico Infantil de Hammersmith e por consequência redução nos diagnósticos de Paralisia Cerebral, contemplando assim a eficácia da abordagem terapêutica empregada nas intervenções.

COMENTÁRIOS: Adequado.

Objetivo da Pesquisa:

TRANSCRIÇÃO & HIPÓTESE:

- Ao intervir, usando a abordagem terapêutica do Conceito Neuroevolutivo Bobath promoveremos mudanças funcionais no cérebro, aumentando a liberação do fator neurotrófico derivado do cérebro, favorecendo assim o seu desenvolvimento motor;
- A neuroplasticidade permitirá que a rede neuronal se reflita na capacidade de respostas e habilidades motoras de bebês nascidos prematuros;
- Os níveis de citocinas, a expressão de NDPase e do receptor P2x7 que são desregulados pela prematuridade, devem diminuir, assegurando assim a eficácia do Conceito Neuroevolutivo Bobath no cenário da reabilitação neuropediátrica.

HIPÓTESE & COMENTÁRIOS: Adequado.

TRANSCRIÇÃO & OBJETIVOS:

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.815-899
UF: SC **Município:** CHAPECO
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DA
FRONTEIRA SUL - UFFS



Continuação do Parecer: 7.519.006

Objetivo Primário:

Analisar a efeito do Conceito Neuroevolutivo Bobath nos marcadores inflamatórios, fator neurotrófico derivado do cérebro, componentes da sinalização purinérgica e função neurológica de bebês nascidos prematuros.

Objetivo Secundário:

- a) Mensurar a concentração dos marcadores inflamatórios pré e pós intervenção de bebês nascidos prematuros;
- b) Analisar o fator neurotrófico derivado do cérebro pré e pós intervenção de bebês nascidos prematuros;
- c) Avaliar os componentes da sinalização purinérgica pré e pós intervenção de bebês nascidos prematuros;
- d) Avaliar a função neurológica infantil pré e pós intervenção de bebês nascidos prematuros;
- e) Correlacionar o perfil dos mediadores imuno-inflamatórios, fator neurotrófico derivado do cérebro, componentes da sinalização purinérgica e a função neurológica infantil de bebês nascidos prematuros pré e pós intervenção;
- f) Compreender como a abordagem terapêutica interfere na resposta imuno-inflamatória, componentes da sinalização purinérgica e na função neurológica infantil de bebês nascidos prematuros pré e pós intervenção.

OBJETIVO PRIMÁRIO & COMENTÁRIOS: Adequado.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS & COMENTÁRIOS: Adequado.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

TRANSCRIÇÃO & RISCOS:

Segundo a Resolução do Conselho Nacional de Saúde no 466/12, item V - DOS RISCOS E BENEFÍCIOS:
& Toda pesquisa com seres humanos envolve riscos em tipos e graduações variados. Quanto maiores e mais evidentes os riscos, maiores devem ser os cuidados para minimizá-los.
Devem ser analisadas possibilidades de danos imediatos ou posteriores, no plano individual ou coletivo.&
Segundo a Resolução do Conselho Nacional de Saúde no 674, de 6 de maio de 2022, que dispõe sobre a tipificação da pesquisa e a tramitação dos protocolos de pesquisa no

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.815-899
UF: SC **Município:** CHAPECÓ
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL - UFFS



Continuação do Parecer: 7.519.006

Sistema Comitê de Ética em Pesquisa/Comitê Nacional de Ética em Pesquisa, lê-se: A tipificação de risco da pesquisa é o processo pelo qual se define o grau de risco de uma pesquisa. Baseia-se na possibilidade de ocorrência de danos dela decorrentes, na magnitude desses e nas consequências à integridade dos participantes de pesquisa em todas as suas dimensões.

Desta forma, os danos decorrentes da pesquisa podemos classificar em psicológicos/emocionais, físicos, sociais, jurídicos e financeiros/econômicos, dos quais citamos: desconforto, medo, vergonha, estresse, angústia, quebra de sigilo, cansaço, aborrecimento de qualquer natureza, quebra de anonimato, invasão de privacidade, possibilidade de constrangimento, alterações de comportamento, exposição de dados e fotos clínicas do participante que possam resultar na sua identificação, exposição da imagem do participante em vídeos (gravados ou não) que possam resultar na sua identificação ou mesmo gravação de imagens ou vídeos sem a permissão do participante, desconforto de qualquer natureza, divulgação de dados confidenciais, desconfortos e constrangimentos quando há falta de cuidado na elaboração do conteúdo e no modo de aplicação, alterações na autoestima provocadas pela evocação de memórias ou por reforços na conscientização sobre uma condição física ou psicológica restritiva ou incapacitante, interferência na vida e na rotina dos participantes.

Outros riscos podem ser inferidos, considerando a coleta de sangue para amostra da análise dos marcadores inflamatórios, do fator neurotrófico derivado do cérebro e componentes da sinalização purinérgica, dos quais citamos: constrangimento ao realizar exames, sangramentos, náuseas, tonturas, alteração da pressão arterial, possibilidade de desmaio, dores de maneira geral, desconforto local, dor e lesão nos nervos, hematomas, anafilaxia e ocorrência de infecções, erupções cutâneas ou urticária, risco de contaminação, sangramento prolongado, reação vago-vagal.

Além disso, riscos sobre a avaliação do Exame Neurológico Infantil de Hammersmith e a intervenção através com Conceito Neuroevolutivo Bobath podem ser considerados como: cansaço físico demonstrado por choro, desconforto por estímulo desregulatório de qualquer sistema sensorial (tátil, olfativo, gustativo, auditivo, visual e vestibular), sinais de estresse (sono, fome, fralda suja, dores), reflexo gastroesofágico, náuseas, vômitos, desconfortos abdominais, aumento da temperatura.

De igual maneira aos riscos exemplificados, existem medidas minimizadoras para a exposição deles na execução da pesquisa, dos quais citamos: garantia do sigilo em relação as suas

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar

Bairro: Área Rural

CEP: 89.815-899

UF: SC

Município: CHAPECÓ

Telefone: (49)2049-3745

E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL - UFFS



Continuação do Parecer: 7.519.006

respostas, as quais serão tidas como confidenciais e utilizadas apenas para fins científicos; garantia do acesso em um ambiente que proporcione privacidade durante a coleta de dados, uma abordagem humanizada, optando-se pela escuta atenta e pelo acolhimento do participante, obtenção de informações, apenas no que diz respeito àquelas necessárias para a pesquisa; garantia da não identificação nominal no formulário nem no banco de dados, a fim de garantir o seu anonimato; esclarecer e informar a respeito do anonimato e da possibilidade de interromper o processo quando desejar, sem danos e prejuízos à pesquisa e a si próprio;.... (Continuação do texto em *Outras Informações).

Continuação dos *Riscos: ...assegurar a confidencialidade e a privacidade, a proteção da imagem e a não estigmatização, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e/ou econômico e financeiro; garantia da retirada do seu consentimento prévio, ou simplesmente interrupção do autopreenchimento das respostas e não enviar o formulário, caso desista de participar da pesquisa; garantia ao participante a liberdade de se recusar a ingressar e participar do estudo, sem penalização alguma por parte dos pesquisadores; garantia uma abordagem cautelosa ao indivíduo considerando e respeitando seus valores, cultura e crenças; promoção de privacidade em ambiente tranquilo e seguro; garantia do zelo pelo sigilo dos dados fornecidos e pela guarda adequada das informações coletadas, assumindo também o compromisso de não publicar o nome dos participantes (nem mesmo as iniciais) ou qualquer outra forma que permita a identificação individual; garantia ao participante de pesquisa o direito de acesso ao teor do conteúdo do instrumento (tópicos que serão abordados) antes de qualquer intervenção, para uma tomada de decisão informada; garantia ao participante de pesquisa que somente após ter dado o seu consentimento a intervenção será aplicada. Além disso, outras medidas minimizadoras são consideradas: as avaliações/exames/procedimentos serão realizadas por profissionais capacitados e treinados; as avaliações/exames/procedimentos serão realizadas em local reservado para evitar possíveis constrangimentos; garantia de que o estudo será suspenso imediatamente ao perceber algum risco ou danos à saúde do participante da pesquisa, não previsto no termo de consentimento; garantia da retirada do seu consentimento prévio, ou simplesmente interrupção do tratamento, ou até a desistência em participar da pesquisa; garantia de que não haverá interferência dos pesquisadores nos procedimentos habituais do local de estudo ou na vida do paciente; garantia de que o material será devidamente identificado, armazenado e transportado em recipiente específico e procedimentos padrão. Da mesma forma, será garantida a guarda da amostra

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar

Bairro: Área Rural

CEP: 89.815-899

UF: SC

Município: CHAPECÓ

Telefone: (49)2049-3745

E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DA
FRONTEIRA SUL - UFFS



Continuação do Parecer: 7.519.006

coletada sob responsabilidade do pesquisador responsável. No caso de sangramentos serão aplicadas técnicas de compressão asséptica e utilização de produtos cicatrizantes adequados, sendo realizado por profissional capacitado e treinado. No caso de náuseas, tonturas, alteração de pressão arterial e/ou desmaios, o participante deixará de realizar o procedimento, e será devidamente assistido, e caso seja necessário, poderão ser realizados encaminhamentos a pronto atendimento para evitar/minimizar tais riscos. No caso de dores, lesões, desconfortos físicos e hematomas, o participante será devidamente informado do tempo de duração destes riscos ou danos. A equipe científica estará preparada para reduzir esses danos utilizando compressas frias/quentes, e caso seja necessário, encaminhamentos a pronto atendimento para evitar/minimizar tais riscos. No caso de reação vago-vagal, assegurar que o participante esteja assentado em uma cadeira apropriada ou deitado em uma cama, verificando se há pessoal de apoio disponível; reclinar e proteger o paciente para evitar lesões. Procurar assistência de contingência, se necessário. No caso de dor e lesão nos nervos, o colhedor deve remover imediatamente a agulha do braço do participante e pressionar o local. Perguntar ao participante se a sensação acabou. Se assim for, tentar punccionar outro local, se o participante estiver disposto e consentir. Explicar ao participante que um nervo foi tocado e solicitar para comunicar mais dormência, fraqueza ou sensação de choque no mesmo local. No caso de sangramento prolongado, deve-se continuar a aplicar pressão. Normalmente, após minutos forma-se uma rede de fibrina suficiente para estancar o sangramento. Recomendar não levantar objetos pesados com o braço e informar sobre a possibilidade de apresentar um hematoma. No caso de hematomas, deve-se retirar a agulha e garrote e aplicar pressão no local por um período mínimo de 3 minutos. Conferir o local e se o hematoma parou de se formar. Pode se aplicar um curativo compressivo durante um mínimo de meia hora. No caso de alergias, interrompa imediatamente, observe se a reação foi local e/ou sistêmica. Realizar a troca do material utilizado e encaminhar ao pronto atendimento caso necessário. Garantia de que as coletas do tipo invasiva serão realizadas seguindo as recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial para Coleta de Sangue Venosa; garantia do correto manuseio dos materiais e equipamentos utilizados para o procedimento, ao conhecimento do profissional que realiza a coleta, ao uso de equipamentos de proteção individual (luvas, máscara, gorros, etc.); garantia de que o pesquisador fará a correta assepsia (lavagem de mãos, assepsia antes da punção com etanol 70%); garantia da assepsia das salas de coleta; garantia de que serão utilizados materiais de coleta estéreis e descartáveis, com pessoal capacitado e paramentado (com os equipamentos de proteção individual adequados

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar

Bairro: Área Rural

CEP: 89.815-899

UF: SC

Município: CHAPECO

Telefone: (49)2049-3745

E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DA
FRONTEIRA SUL - UFFS



Continuação do Parecer: 7.519.006

para a técnica de punção venosa; garantia de que haverá suspensão imediata do teste caso o participante se sinta mal; garantia de que a equipe de coleta de amostras biológicas executora do procedimento, está treinada para atender o participante de maneira segura e imediata, declaração na Plataforma Brasil que haverá formação de banco de material biológico; informação, no termo de consentimento, de forma clara e completa, as informações relacionadas a coleta, armazenamento, utilização e destino final do material biológico. Qualquer intercorrência médica, tais como anafilaxia e/ou infecções serão devidamente tomadas medidas para encaminhamento ao pronto atendimento e procedimentos necessários. Sobre as medidas minimizadoras durante a avaliação e intervenção ressaltamos: respeitar tempo e respostas sobre todo e qualquer manuseio realizado com o bebê, lembrando que bebê que chora, não processa e nem armazena qualquer informação que está sendo demandada. As facilitações sempre trarão respostas sobre as reações cervical de endireitamento, óptica e labiríntica de retificação e de proteção, buscando sempre alinhamento, bases de suporte, centro de massas, dissociação e sinergias sobre todos os segmentos corporais do bebê, tais informações podem exaurir o bebê e causar fadiga. No caso de desconfortos por qualquer estímulo desregulatório de qualquer sistema sensorial, retirar o mínimo de roupas, mantendo as vestimentas mais grosseiras e facilitar a regulação usando de manuseios específicos para regular e autorregular o bebê, ofertando ao bebê uma experiência estável e equilibrada. As posições são aquelas em que o bebê está *¿reagrupado¿* sobre si mesmo, estando em estado de *¿enrolamento¿*, os diferentes grupos musculares estão colocados em posições favoráveis a coordenação motora. É dessas posições que vai depender o desenvolvimento psicomotor da criança, e

que a levará progressivamente à autonomia e à conquista do mundo exterior. No início, o bem-estar da criança depende, em grande medida, do adulto e do seu meio. Por isso, atribuiremos uma grande importância a todos os gestos da vida cotidiana (mamadeira, fraldas, banho etc.). Respeitando algumas regras simples, podemos aumentar o bem-estar da criança e facilitar seu desenvolvimento ulterior. Por isso, sempre que possível, os horários das intervenções serão estabelecidos de acordo com a rotina e alertas do bebê e família. O "enrolamento" é capital para o bebê. Segure-o com as mãos bem abertas, uma delas sob a cabeça e a parte superior das costas, a outra segurando o quadril e a parte inferior das costas. Os braços do bebê ficam à frente. Você pode sentir como ele vai se "reagrupar" e se enrolar por iniciativa própria. No caso de sinais de estresse como sono, fome, fralda suja e dores, identificar qual está sendo o sinal e buscar saná-lo imediatamente, visto que tais situações interferirão no desempenho da

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar

Bairro: Área Rural

CEP: 89.815-899

UF: SC

Município: CHAPECO

Telefone: (49)2049-3745

E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL - UFFS



Continuação do Parecer: 7.519.006

avaliação e intervenção. Orientar pais e/ou responsáveis sobre alimentação ser administrada 1h antes da intervenção a fim de evitar qualquer refluxo gastroesofágico, náuseas, vômitos e desconfortos abdominais. Se mesmo, mantendo tal cautela e orientação os sintomas aparecerem, interromper manuseios até total reestabelecimento clínico do bebê. Em caso de estados febris no dia da intervenção, aumento da temperatura durante a intervenção ou qualquer outra intercorrência médica que não tenha sido pautada na pesquisa, imediatamente será cancelado o horário, tomando medidas para encaminhamento ao pronto atendimento e procedimentos necessários. Outro sim, fica ao pesquisador a suspensão imediata da pesquisa ao perceber riscos ou danos a saúde do participante não previstos no termo de consentimento livre e esclarecido, oferecendo-lhe todo suporte e assistência necessária. Vale ressaltar que outras pesquisas usando bebês nascidos prematuros, de idade gestacionais ainda menores que as elencadas a esta pesquisa, foram encontradas na literatura disponível, conduzindo a construção e delineamento desta metodologia de maneira segura e confortável. Em contrapartida a isto, mesmo que considerados esses inúmeros riscos acompanhados de suas medidas minimizadoras, os benefícios serão significativamente maiores, visto interferir amplamente no desenvolvimento neuropsicomotor, na funcionalidade e qualidade de vida. Compondo assim estudos semelhantes, exemplifica Magalhães et al. 2017, onde usaram 40 bebês em seu estudo, nascidos entre 28 e 32 semanas incompletas de gestação, com o objetivo de verificar através de coletas de sangue, testes de urina e avaliação do desempenho motor, a associação entre biomarcadores, fatores neurotróficos e a presença de anormalidades no desenvolvimento motor desses bebês. Já Rao et al. 2009, avaliaram 33 bebês nascidos prematuros, verificando as concentrações de fatores neurotróficos derivados do cérebro, através de coletas de sangue no primeiro dia de nascimento, entre 6-10 dias, 30 dias e nos 60 dias de vida. Tais pesquisas corroboram na aplicabilidade deste estudo, pois além da verificação dos marcadores inflamatórios, fator neurotrófico derivado do cérebro, componentes da sinalização purinérgica e função neurológicas, interviremos precocemente com a abordagem terapêutica do Conceito Neuroevolutivo Bobath, impedindo que quaisquer atrasos e/ou anormalidades no desenvolvimento motor ocorram e prejudique significativamente os participantes ao longo da vida.

RISCOS e COMENTÁRIOS: Adequado.

TRANSCRIÇÃO e BENEFÍCIOS:

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar

Bairro: Área Rural

CEP: 89.815-899

UF: SC

Município: CHAPECO

Telefone: (49)2049-3745

E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL - UFFS



Continuação do Parecer: 7.519.006

Da mesma maneira que ocorrem riscos e conforme Resolução do Conselho Nacional de Saúde no 466/12, há proveito direto ou indireto, imediato ou posterior, auferido pelo participante em decorrência de sua participação na pesquisa.

Desta forma, os benefícios diretos e imediatos relacionam-se aos objetivos inicialmente propostos pela pesquisa, contemplando assim: a diminuição, a diminuição dos atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor oriundos da prematuridade, redução do aparecimento de assimetrias e torcicolos posicionais, aumento do escore do Exame Neurológico Infantil de Hammersmith, bem como a refração no diagnóstico de Paralisia Cerebral, reduzindo consideravelmente o número de comprometimentos relacionados ao parto prematuro.

Além da interferência do Conceito sobre a melhora na concentração dos marcadores inflamatórios, aumento do fator neurotrófico derivado do cérebro, nos componentes da sinalização purinérgica e na função neurológica dos bebês nascidos prematuros, reduzindo assim complicações inerentes a prematuridade, estimulando a neuroplasticidade e promovendo ganhos significativos no desenvolvimento motor, cognitivo e sensorial.

Envolvimento ativo dos pais nos cuidados com o bebê, estabelecimento do vínculo pais-filho e no estado emocional dos pais, trazendo segurança e confiabilidade sobre a intervenção, acompanhamento e redução de quaisquer agravos.

Outrossim, os benefícios empregados a esta população posteriormente através do desenvolvimento de metodologias que potencializem a educação a profissionais da saúde sobre o acompanhamento e estímulo precoce a esta população, promovendo ganhos de conhecimento, percepção e entendimento sobre os comprometimentos decorrentes da prematuridade e a importância de intervir tão logo que os agravos se instalem, melhorando dessa maneira o processo saúde/doença. Desenvolvimento de estratégias de implantação sobre os cuidados em saúde do bebê prematuro junto a uma equipe multiprofissional. Implantação de programas de flow-up adequados com profissionais capacitados em avaliar, diagnosticar e intervir precocemente. Além de cortes de custos com assistência em saúde com base nesse conhecimento, pois a estimulação precoce interferirá no processo de incorporação da Paralisia Cerebral, bem como nos atrasos do desenvolvimento motor oriundos da prematuridade.

BENEFÍCIOS & COMENTÁRIOS: Adequado.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

TRANSCRIÇÃO & DESENHO:

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar	
Bairro: Área Rural	CEP: 89.815-899
UF: SC	Município: CHAPECO
Telefone: (49)2049-3745	E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL - UFFS



Continuação do Parecer: 7.519.006

A pesquisa possui delineamento metodológico quanti-qualitativo, caracterizado como intervencionista, de cunho descritivo e longitudinal, constituída de pré e pós teste.

A população e amostra serão compostas por 20 bebês nascidos prematuros de até 18 meses de idade, oriundos de uma clínica de fisioterapia especializada em Fisioterapia Neuropediátrica, sendo este número justificado por outros estudos encontrados na literatura disponível que utilizaram da mesma quantidade amostral (Romeo et al., 2020; Romeo et al., 2021; Uusitalo et al., 2021).

O recrutamento da amostra e as coletas de dados somente iniciarão após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal da Fronteira Sul, bem como a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelos pais e/ou responsáveis legais do participante.

Para o recrutamento da amostra dar-se-á de maneira voluntária, uma vez ofertados aos pacientes que são encaminhados a esta clínica de fisioterapia especializada em Fisioterapia Neuropediátrica, a possibilidade da participação do estudo.

A pesquisa terá dois momentos distintos, pré e pós intervenção, onde serão utilizados como instrumentos de coleta e execução dos dados de pesquisa: a abordagem terapêutica do Conceito Neuroevolutivo Bobath como instrumento interventivo; Exame Neurológico Infantil de Hammersmith e coleta de sangue para análise de marcadores inflamatórios, fator neurotrófico derivado do cérebro e componentes da sinalização purinérgica como instrumentos de avaliação pré e pós intervenção.

Tanto as coletas pré e pós intervenção, quanto as intervenções, serão realizadas na clínica de fisioterapia especializada em Fisioterapia Neuropediátrica.

O Exame Neurológico Infantil de Hammersmith, será aplicado pela pesquisadora fisioterapeuta, especializada e devidamente capacitada, assim como a abordagem terapêutica do Conceito Neuroevolutivo Bobath.

Já a coleta de sangue para mensurar os marcadores inflamatórios, analisar o fator neurotrófico derivado do cérebro e componentes da sinalização purinérgica, dar-se-á por uma técnica de enfermagem, devidamente formada, especializada e com experiência em coletas com crianças a mais de 15 anos.

A avaliação do Exame Neurológico Infantil de Hammersmith será aplicado antes e após as intervenções com o Conceito Neuroevolutivo Bobath, bem como a coleta de sangue para mensurar os marcadores inflamatórios, analisar o fator neurotrófico derivado do cérebro e componentes da sinalização purinérgica.

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar

Bairro: Área Rural

CEP: 89.815-899

UF: SC

Município: CHAPECO

Telefone: (49)2049-3745

E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL - UFFS



Continuação do Parecer: 7.519.006

As coletas de sangue seguirão para posteriores análises bioquímicas, realizadas em dois momentos distintos, antes da aplicação da intervenção da abordagem terapêutica do Conceito Neuroevolutivo Bobath e após o seu término.

O sangue coletado será encaminhado para as dependências dos laboratórios de pesquisa biológica da Universidade Federal da Fronteira Sul Campus Chapecó, SC, devidamente processados e armazenados para posteriores análises.

Apenas pesquisadoras terão acesso aos documentos impressos após coleta dos dados, onde serão arquivados e armazenados com segurança e privacidade por período de 5 anos. Contudo, após este tempo, serão incinerados como forma de descarte.

As amostras biológicas ficarão armazenadas em freezer, -80°C, nas dependências da Universidade Federal da Fronteira Sul Campus Chapecó, SC, até a finalização das análises bioquímicas e após serão descartadas conforme as normas de biossegurança da mesma instituição.

As intervenções com a abordagem terapêutica do Conceito Neuroevolutivo Bobath respeitarão três meses de aplicação, sendo submetidos a dois atendimentos semanais de 45 minutos cada, conforme disponibilidade e rotina de cada pesquisado, com horários organizados juntos aos pais, respeitando outras rotinas específicas de cada pesquisado e todas as suas particularidades e iniciar-se-á logo após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal da Fronteira Sul.

Vale ressaltar que condições febris, são impeditivos absolutos de contraindicação para a realização do atendimento, necessitando nesse sentido de reorganização dos horários e otimização para que os dois atendimentos semanais possam ser realizados. Caso ocorra desistências ou exclusão por faltas será possível novo recrutamento, respeitando tempo de aplicação da intervenção e todos os processos da pesquisa. Em todos os momentos da pesquisa os pesquisados, bem como seus pais e/ou responsáveis legais, não receberão qualquer auxílio financeiro, de transporte ou alimentício, sendo de total responsabilidade de cada participante da pesquisa, podendo sair do estudo a qualquer momento sem ônus. A qualquer momento, durante a pesquisa, ou posteriormente, os pais e/ou responsáveis legais poderão solicitar do pesquisador informações sobre a participação do seu filho (a) e/ou sobre a pesquisa, o que poderá ser feito através dos meios de contato explicitados no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Após a realização da pesquisa os dados serão analisados estatisticamente e empregando tabelas, gráficos ou outros meios pertinentes a representação dos dados para serem apresentados e posteriormente divulgados. Aos pesquisados a

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar

Bairro: Área Rural

CEP: 89.815-899

UF: SC

Município: CHAPECÓ

Telefone: (49)2049-3745

E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL - UFFS



Continuação do Parecer: 7.519.006

devolutiva deverá ser realizada após esta etapa de análise dos dados, divulgando assim, os resultados encontrados, através de um parecer fisioterapêutico impresso, contendo os dados da evolução do pesquisado, juntamente com as análises bioquímicas, de maneira clara e de fácil entendimento, sendo apresentada e entregue ao seus pais e/ou responsáveis legais na clínica de fisioterapia especializada em Fisioterapia Neuropediátrica, onde todas as coletas pré e pós intervenção, assim como as intervenções se farão. A relevância e aplicabilidade dos resultados da pesquisa permeiam-se sobre o papel do Conceito Neuroevolutivo Bobath em bebês nascidos prematuros, pois, considerando suas premissas, o Conceito possui um papel importante, quando comparado as demais abordagens terapêuticas, pois trabalha com a biomecânica, respeitando todas as fases e marcos do desenvolvimento motor. O aproveitamento precoce das janelas terapêuticas, possibilita melhores e maiores resultados quando relacionados à plasticidade cerebral. Tão logo, sabendo disso, quanto mais precoce forem as intervenções em proteger ou estimular o Sistema Nervoso Central, melhor será a resposta do bebê ao seu desenvolvimento, seja ele motor, cognitivo ou sensorial. Além disso, existem alterações de marcadores inflamatórios sobre o comportamento da prematuridade e sua associação ao desenvolvimento motor nos primeiros meses de vida de bebês nascidos prematuros, porém há poucos estudos sobre esta temática, tornando ainda mais relevante compreender e descrever o comportamento de moléculas inflamatórias em resposta ao período de intervenção dos bebês nascidos prematuros.

TRANSCRIÇÃO E METODOLOGIA PROPOSTA:

A pesquisa possui delineamento metodológico quanti-qualitativo, caracterizado como intervencionista, de cunho descritivo e longitudinal, constituída de pré e pós teste.

A população e amostra serão compostas por 20 bebês nascidos prematuros de até 18 meses de idade, oriundos de uma clínica de fisioterapia especializada em Fisioterapia Neuropediátrica, sendo este número justificado por outros estudos encontrados na literatura disponível que utilizaram da mesma quantidade amostral (Romeo et al., 2020; Romeo et al., 2021; Uusitalo et al., 2021).

O recrutamento da amostra e as coletas de dados somente iniciarão após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal da Fronteira Sul, bem como a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelos pais e/ou responsáveis legais do participante.

Para o recrutamento da amostra dar-se-á de maneira voluntária, uma vez ofertados aos

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.815-899
UF: SC **Município:** CHAPECO
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL - UFFS



Continuação do Parecer: 7.519.006

pacientes que são encaminhados a esta clínica de fisioterapia especializada em Fisioterapia Neuropediátrica, a possibilidade da participação do estudo.

A pesquisa terá dois momentos distintos, pré e pós intervenção, onde serão utilizados como instrumentos de coleta e execução dos dados de pesquisa: a abordagem terapêutica do Conceito Neuroevolutivo Bobath como instrumento interventivo; Exame Neurológico Infantil de Hammersmith e coleta de sangue para análise de marcadores inflamatórios, fator neurotrófico derivado do cérebro e componentes da sinalização purinérgica como instrumentos de avaliação pré e pós intervenção. Tanto as coletas pré e pós intervenção, quanto as intervenções, serão realizadas na clínica de fisioterapia especializada em Fisioterapia Neuropediátrica.

O Exame Neurológico Infantil de Hammersmith, será aplicado pela pesquisadora fisioterapeuta, especializada e devidamente capacitada, assim como a abordagem terapêutica do Conceito Neuroevolutivo Bobath.

Já a coleta de sangue para mensurar os marcadores inflamatórios, analisar o fator neurotrófico derivado do cérebro e componentes da sinalização purinérgica, dar-se-á por uma técnica de enfermagem, devidamente formada, especializada e com experiência em coletas com crianças a mais de 15 anos.

A avaliação do Exame Neurológico Infantil de Hammersmith será aplicado antes e após as intervenções com o Conceito Neuroevolutivo Bobath, bem como a coleta de sangue para mensurar os marcadores inflamatórios, analisar o fator neurotrófico derivado do cérebro e componentes da sinalização purinérgica. As coletas de sangue seguirão para posteriores análises bioquímicas, realizadas em dois momentos distintos, antes da aplicação da intervenção da abordagem terapêutica do Conceito Neuroevolutivo Bobath e após o seu término.

O sangue coletado será encaminhado para as dependências dos laboratórios de pesquisa biológica da Universidade Federal da Fronteira Sul Campus Chapecó, SC, devidamente processados e armazenados para posteriores análises.

Apenas pesquisadoras terão acesso aos documentos impressos após coleta dos dados, onde serão arquivados e armazenados com segurança e privacidade por período de 5 anos. Contudo, após este tempo, serão incinerados como forma de descarte.

As amostras biológicas ficarão armazenadas em freezer, -80°C, nas dependências da Universidade Federal da Fronteira Sul Campus Chapecó, SC, até a finalização das análises bioquímicas e após serão descartadas conforme as normas de biossegurança da mesma instituição.

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar

Bairro: Área Rural

CEP: 89.815-899

UF: SC

Município: CHAPECÓ

Telefone: (49)2049-3745

E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL - UFFS



Continuação do Parecer: 7.519.006

As intervenções com a abordagem terapêutica do Conceito Neuroevolutivo Bobath respeitarão três meses de aplicação, sendo submetidos a dois atendimentos semanais de 45 minutos cada, conforme disponibilidade e rotina de cada pesquisado, com horários organizados juntos aos pais, respeitado outrossim rotinas específicas de cada pesquisado e todas as suas particularidades e iniciar-se-á logo após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal da Fronteira Sul.

Vale ressaltar que condições febris, são impeditivos absolutos de contraindicação para a realização do atendimento, necessitando nesse sentido de reorganização dos horários e otimização para que os dois atendimentos semanais possam ser realizados. Caso ocorra desistências ou exclusão por faltas será possível novo recrutamento, respeitando tempo de aplicação da intervenção e todos os processos da pesquisa. Em todos os momentos da pesquisa os pesquisados, bem como seus pais e/ou responsáveis legais, não receberão qualquer auxílio financeiro, de transporte ou alimentício, sendo de total responsabilidade de cada participante da pesquisa, podendo sair do estudo a qualquer momento sem ônus. A qualquer momento, durante a pesquisa, ou posteriormente, os pais e/ou responsáveis legais poderão solicitar do pesquisador informações sobre a participação do seu filho (a) e/ou sobre a pesquisa, o que poderá ser feito através dos meios de contato explicitados no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Após a realização da pesquisa os dados serão analisados estatisticamente e empregando tabelas, gráficos ou outros meios pertinentes a representação dos dados para serem apresentados e posteriormente divulgados. Aos pesquisados a devolutiva deverá ser realizada após esta etapa de análise dos dados, divulgando assim, os resultados encontrados, através de um parecer fisioterapêutico impresso, contendo os dados da evolução do pesquisado, juntamente com as análises bioquímicas, de maneira clara e de fácil entendimento, sendo apresentada e entregue ao seus pais e/ou responsáveis legais na clínica de fisioterapia especializada em Fisioterapia Neuropediátrica, onde todas as coletas pré e pós intervenção, assim como as intervenções se farão. A relevância e aplicabilidade dos resultados da pesquisa permeiam-se sobre o papel do Conceito Neuroevolutivo Bobath em bebês nascidos prematuros, pois, considerando suas premissas, o Conceito possui um papel importante, quando comparado as demais abordagens terapêuticas, pois trabalha com a biomecânica, respeitando todas as fases e marcos do desenvolvimento motor. O aproveitamento precoce das janelas terapêuticas, possibilita melhores e maiores resultados quando relacionados à plasticidade cerebral. Tão logo, sabendo disso, quanto mais precoce forem as intervenções em proteger ou estimular o Sistema Nervoso Central, melhor será a

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.815-899
UF: SC **Município:** CHAPECO
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL - UFFS



Continuação do Parecer: 7.519.006

resposta do bebê ao seu desenvolvimento, seja ele motor, cognitivo ou sensorial. Além disso, existem alterações de marcadores inflamatórios sobre o comportamento da prematuridade e sua associação ao desenvolvimento motor nos primeiros meses de vida de bebês nascidos prematuros, porém há poucos estudos sobre esta temática, tornando ainda mais relevante compreender e descrever o comportamento de moléculas inflamatórias em resposta ao período de intervenção dos bebês nascidos prematuros.

DESENHO e METODOLOGIA PROPOSTA e COMENTÁRIOS: Adequado.

TRANSCRIÇÃO e CRITÉRIO DE INCLUSÃO:

Os critérios de inclusão e exclusão são aqueles que possibilitam o estabelecimento do perfil do participante, sem tais critérios não se tem clareza de quem será o participante da pesquisa (Belluomini, 2021).

Portanto, para os critérios de inclusão dessa pesquisa considera-se qualquer raça, etnia, sexo ou classe social, bebês de nascimento prematuro, que tenham até 18 meses de idade, nascimento seja parto normal ou cesáreo, que tenham ou não permanecido hospitalizado, encaminhado ao serviço de fisioterapia com abordagem terapêutica através do Conceito Neuroevolutivo Bobath e que os pais e/ou responsáveis legais consentam em participar da pesquisa assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE.

CRITÉRIO DE INCLUSÃO e COMENTÁRIOS: Adequado.

TRANSCRIÇÃO e CRITÉRIO DE EXCLUSÃO:

Já os critérios de exclusão, por sua vez, competem aqueles bebês que já tenham diagnóstico estabelecido de Paralisia Cerebral, síndromes genéticas ou qualquer desordem neuromotora, que estejam realizando quaisquer abordagens terapêuticas e que não serão beneficiadas através do Conceito Neuroevolutivo Bobath.

CRITÉRIO DE EXCLUSÃO e COMENTÁRIOS: Adequado.

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar

Bairro: Área Rural

CEP: 89.815-899

UF: SC

Município: CHAPECÓ

Telefone: (49)2049-3745

E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL - UFFS



Continuação do Parecer: 7.519.006

TRANSCRIÇÃO $\hat{c}$ METODOLOGIA DE ANÁLISE DE DADOS

Para Mattar 2001, $\hat{c}$ os métodos descritivos têm o objetivo de proporcionar informações sumariadas dos dados contidos no total de elementos da (s) amostra (s) estudada (s).

Marconi e Lakatos 2004, ainda complementam que o objetivo da estatística descritiva é o de representa de forma concisa, sintética e compreensível a informação contida num conjunto de dados.

A análise dos dados são registros de observação de características em indivíduos ou elementos, podendo ser de natureza quantitativa ou qualitativa ou ambos (Hair et al., 2005).

Os dados quantitativos obtidos nas seções não pontuadas do Exame Neurológico Infantil de Hammersmith, serão expressos em tabelas, representações gráficas, estimativa de parâmetros e indicadores estatísticos. Já nos dados qualitativos obtidos nas seções pontuadas do Exame Neurológico Infantil de Hammersmith e na análise das coletas de sangue, referem-se as tabelas de frequência, diagramas de barras ou setores ou circulares (Marconi; Lakatos, 2004).

As variáveis quantitativas serão primeiramente analisadas quanto a sua distribuição. Se seguirem distribuição normal, serão submetidas a teste de medidas repetidas (ANOVA One-Way). O programa estatístico utilizado será GraphPad Prism versão 8.3. Será considerado estatisticamente significativo quando $P < 0,05$. Este software estatístico está licenciado e será disponibilizado pela orientadora da pesquisa, sem custas orçamentárias a esta pesquisa.

METODOLOGIA DE ANÁLISE DE DADOS $\hat{c}$ COMENTÁRIOS: Adequado.

TRANSCRIÇÃO $\hat{c}$ DESFECHOS

Desfecho Primário:

Por sua vez, os resultados esperados da pesquisa, permeiam-se na efetivação dos objetivos elencados para a pesquisa, contemplando assim a diminuição de assimetrias cranianas posicionais, bem como torcicolos posicionais, aumentos dos escores da Exame Neurológico Infantil de Hammersmith, desenvolvimento neuropsicomotor esperado para cada idade cronológica, diminuição de atrasos no desenvolvimento oriundos da prematuridade, redução nos diagnósticos de Paralisia Cerebral, eficácia quanto a abordagem terapêutica empregada na intervenção e envolvimento da família no processo de estimulação, bem como melhora na verificação do níveis de marcadores inflamatórios, fator Neurotrófico derivado do cérebro e componentes da sinalização purinérgica.

Vale ressaltar que, bebês de nascimento prematuro, independente de sua idade gestacional de

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.815-899
UF: SC **Município:** CHAPECO
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DA
FRONTEIRA SUL - UFFS



Continuação do Parecer: 7.519.006

nascimento, necessitam de acompanhamento fisioterapêutico até 2 anos de idade corrigida, mesmo que tenham atingidos os marcos do desenvolvimento, evitando assim, quaisquer desordens neuromotora ou impedimento para seu desenvolvimento normal.

DESFECHOS e COMENTÁRIOS: Adequados.

CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO

Período previsto para coleta de dados e 01/05/2025 a 31/10/2025

CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO e COMENTÁRIOS: Adequado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

FOLHA DE ROSTO: Adequado.

TCLE - Termo de consentimento livre e esclarecido (para maiores de 18 anos), e/ou Termo de assentimento (para menores de 18 anos), e/ou Termo de consentimento livre e esclarecido para os pais ou responsáveis: Adequado.

DECLARAÇÃO DE CIÊNCIA E CONCORDÂNCIA DAS INSTITUIÇÕES ONDE SERÃO COLETADOS OS DADOS: Adequado.

TERMO DE COMPROMISSO PARA USO DE DADOS EM ARQUIVO (por exemplo: prontuários): Não se aplica.

JUSTIFICATIVA PARA A NÃO-OBTENÇÃO (OU DISPENSA) DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO: Não se aplica.

Recomendações:

As sugestões a seguir, embora recomendáveis, são de modificação opcional:

Sugere-se incluir dentro das etapas cronológicas o envio dos Relatórios Parciais (a cada 6 meses a partir da aprovação pelo CEP mediante emissão do parecer consubstanciado) e Relatório final (ao término do cronograma previsto pelo/a pesquisador/a); Link do modelo de relatório: <https://www.uffs.edu.br/pastas-ocultas/bd/pro-reitoria-de-pesquisa-e-pos->

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar

Bairro: Área Rural

CEP: 89.815-899

UF: SC

Município: CHAPECO

Telefone: (49)2049-3745

E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL - UFFS



Continuação do Parecer: 7.519.006

[graduacao/repositorio-de-arquivos/arquivos-do-cep/modelo-de-relatorio-notificacao](https://www.uffs.edu.br/pastas-ocultas/bd/pro-reitoria-de-pesquisa-e-pos-graduacao/repositorio-de-arquivos/arquivos-do-cep/modelo-de-relatorio-notificacao)

Para relatórios finais, é necessário postar a ata da defesa, ou outro comprovante de publicação/divulgação dos resultados. O link a seguir apresenta o manual disponível na Plataforma Brasil:

<https://www.uffs.edu.br/pastas-ocultas/bd/pro-reitoria-de-pesquisa-e-pos-graduacao/repositorio-de-arquivos/arquivos-do-cep/manual-de-envio-de-relatorios-notificacao-da-plataforma-brasil>

Sugere-se atentar à data prevista atualmente no cronograma para início da coleta de dados, pois a depender dos trâmites éticos ainda necessários para resolução das pendências emitidas neste parecer, seria prudente o/a pesquisador/a cogitar sua postergação, já que a data de início da coleta de dados deverá ser, necessariamente, posterior à emissão do (futuro) parecer consubstanciado de APROVAÇÃO;

Uma vez concluída a coleta de dados, é recomendado ao pesquisador responsável fazer o download dos dados coletados para um dispositivo eletrônico local, apagando todo e qualquer registro de qualquer plataforma virtual, ambiente compartilhado ou "nuvem". (Pesquisa em ambientes virtuais);

Pesquisas em Ambientes Virtuais: Incluir como recomendação que após a coleta de dados, o pesquisador responsável deve realizar o download dos dados coletados para um dispositivo eletrônico local, apagando todo e qualquer registro em plataforma virtual, ambiente compartilhado ou "nuvem". O mesmo cuidado deverá ser seguido para os registros de consentimento livre e esclarecido que sejam gravações de vídeo ou áudio.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências e/ou inadequações éticas, baseando-se nas Resoluções 466/2012 e 510/2016, do Conselho Nacional de Saúde, e demais normativas complementares. Logo, uma vez que foram procedidas pelo/a pesquisador/a responsável todas as correções apontadas pelo parecer consubstanciado, o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal da Fronteira Sul (CEP/UFFS) julga o protocolo de pesquisa adequado para, a partir da data deste novo parecer consubstanciado, agora de APROVAÇÃO, iniciar as etapas de coleta de dados e/ou qualquer outra que pressuponha contato com os/as participantes.

Considerações Finais a critério do CEP:

Prezado (a) Pesquisador(a)

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar

Bairro: Área Rural

CEP: 89.815-899

UF: SC

Município: CHAPECÓ

Telefone: (49)2049-3745

E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL - UFFS



Continuação do Parecer: 7.519.006

A partir desse momento o CEP passa a ser corresponsável, em termos éticos, do seu projeto de pesquisa e, de acordo com o artigo X.3.9. da Resolução 466 de 12/12/2012.

Fique atento(a) para as suas obrigações junto a este CEP ao longo da realização da sua pesquisa. Tenha em mente a Resolução CNS 466 de 12/12/2012, a Norma Operacional CNS 001/2013 e o Capítulo III da Resolução CNS 251/1997. A página do CEP/UFFS apresenta alguns pontos no documento "Deveres do Pesquisador".

Lembre-se que:

1. No prazo máximo de 6 meses, a contar da emissão deste parecer consubstanciado, deverá ser enviado um relatório parcial a este CEP (via NOTIFICAÇÃO, na Plataforma Brasil) referindo em que fase do projeto a pesquisa se encontra. Veja modelo na página do CEP/UFFS. Um novo relatório parcial deverá ser enviado a cada 6 meses, até que seja enviado o relatório final.
2. Qualquer alteração que ocorra no decorrer da execução do seu projeto e que não tenha sido prevista deve ser imediatamente comunicada ao CEP por meio de EMENDA, na Plataforma Brasil. O não cumprimento desta determinação acarretará na suspensão ética do seu projeto.
3. Ao final da pesquisa deverá ser encaminhado o relatório final por meio de NOTIFICAÇÃO, na Plataforma Brasil. Deverá ser anexado comprovação de publicização dos resultados. Veja modelo na página do CEP/UFFS.

Em caso de dúvida:

Contate o CEP/UFFS: (49) 2049-3745 (8:00 às 12:00 e 14:00 às 17:00) ou cep.uffs@uffs.edu.br;

Contate a Plataforma Brasil pelo telefone 136, opção 8 e opção 9, solicitando ao atendente suporte Plataforma Brasil das 08h às 20h, de segunda a sexta;

Contate a central de suporte da Plataforma Brasil, clicando no ícone no canto superior direito da página eletrônica da Plataforma Brasil. O atendimento é online.

Boa pesquisa!

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2506255.pdf	13/04/2025 19:35:57		Aceito
Projeto Detalhado	Projeto2_Modificadoassinado.pdf	13/04/2025	MICHELE	Aceito

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar

Bairro: Área Rural

CEP: 89.815-899

UF: SC

Município: CHAPECO

Telefone: (49)2049-3745

E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA
FRONTEIRA SUL - UFFS**



Continuação do Parecer: 7.519.006

/ Brochura Investigador	Projeto2_Modificado_assinado.pdf	19:24:43	BREANSINI	Aceito
Outros	Carta_Pendencias2_assinado.pdf	13/04/2025 19:24:28	MICHELE BREANSINI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_Consentimento_Livre_e_Esclarecido2_Modificado_assinado.pdf	13/04/2025 19:23:51	MICHELE BREANSINI	Aceito
Cronograma	Cronograma_modificado_assinado.pdf	13/04/2025 19:21:22	MICHELE BREANSINI	Aceito
Outros	Carta_Pendencias_assinado.pdf	26/03/2025 15:07:45	MICHELE BREANSINI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_Consentimento_Livre_e_Esclarecido_Modificado_assinado.pdf	26/03/2025 15:07:07	MICHELE BREANSINI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Modificado_assinado.pdf	26/03/2025 15:06:53	MICHELE BREANSINI	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_assinada.pdf	27/02/2025 15:03:28	MICHELE BREANSINI	Aceito
Outros	Oficio_de_encaminhamento_a_coordenação_do_cep_assinado.pdf	26/02/2025 16:57:52	MICHELE BREANSINI	Aceito
Outros	Instrumentos_de_Coletas_de_Dadosassinado.pdf	26/02/2025 16:56:36	MICHELE BREANSINI	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_de_pesquisa_nao_iniciada_assinado.pdf	26/02/2025 16:56:04	MICHELE BREANSINI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_Consentimento_Livre_e_Esclarecido_assinado_assinado.pdf	26/02/2025 16:55:44	MICHELE BREANSINI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_Pesquisa_Sbmissao_para_Comite_de_Etica_assinado.pdf	26/02/2025 16:55:13	MICHELE BREANSINI	Aceito
Orçamento	Orcamento_assinado.pdf	26/02/2025 16:54:48	MICHELE BREANSINI	Aceito
Declaração de concordância	Declaracao_de_Ciencia_e_Concordancia_das_Instituicoes_assinado_assinado.pdf	26/02/2025 16:54:32	MICHELE BREANSINI	Aceito
Cronograma	Cronograma_assinado.pdf	26/02/2025 16:53:32	MICHELE BREANSINI	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.815-899
UF: SC **Município:** CHAPECÓ
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DA
FRONTEIRA SUL - UFFS



Continuação do Parecer: 7.519.006

Não

CHAPECO, 23 de Abril de 2025

Assinado por:
Renata dos Santos Rabello
(Coordenador(a))

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.815-899
UF: SC **Município:** CHAPECO
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br

