

Morbilidades futuras

Ana Cristina Braga¹

Durante o desenvolvimento intrauterino o embrião humano aumenta o comprimento 5000 vezes, a superfície corporal 60 milhões de vezes e o peso 6 mil milhões de vezes⁽¹⁾. O genoma fetal determina o potencial de crescimento in utero, mas o principal determinante do crescimento realmente atingido é o ambiente nutricional e hormonal em que o feto se desenvolve⁽²⁾. A restrição de crescimento intrauterino (RCIU), que se estima atinja cerca de 5% das gestações⁽³⁾ é, cada vez mais, encarada como um processo fisiológico de adaptação a um meio desfavorável. O crescimento num ambiente de privação leva a adaptações metabólicas e circulatórias que, embora possam ter consequências desfavoráveis no futuro, são importantes para a sobrevivência fetal⁽⁴⁾. Este processo representa aquilo a que Lucas se refere como “programação”: um insulto sofrido numa fase crítica do desenvolvimento pode resultar num efeito duradouro da estrutura ou da função do organismo⁽⁵⁾.

O peso é, isoladamente, uma medida pobre do crescimento intrauterino. A adição do comprimento e do perímetro cefálico permite definir diferentes padrões de crescimento que têm diferentes consequências a longo prazo⁽⁶⁾.

CONSEQUÊNCIAS METABÓLICAS

Estudos animais e em recém-nascidos (RN) leves para a idade de gestação (LIG) mostraram existir associação entre RCIU, resistência à insulina e aparecimento na vida adulta de hipertensão arterial, obesidade, diabetes mellitus tipo 2 e dislipidemia (síndrome metabólica). Estudos posteriores em RN prematuros, adequados e leves para a idade de gestação, confirmaram que a prematuridade aumenta também a resistência à insulina, com todas as referidas consequências futuras^(7,8). O mecanismo fisiopatológico responsável pelas alterações metabólicas será o mesmo na restrição de crescimento intrauterino e na prematuridade, diferindo apenas no momento (intra ou extrauterino) da exposição a condições desfavoráveis.

Em resposta à carência nutricional o feto diminui a sua dependência da glicose, e aumenta a oxidação de outros substratos, nomeadamente aminoácidos e lactato. A resistência periférica à insulina, que surge como mecanismo poupador de glicose, pode perpetuar-se na vida adulta. Por outro lado, com a menor

disponibilidade de nutrientes, diminui a produção de hormonas anabólicas - insulina, IGF-1 e hormona do crescimento - e aumenta a de hormonas catabólicas, nomeadamente glicocorticóides⁽⁶⁾.

Também o ganho ponderal pós-natal é um componente importante na programação de doenças no adulto. Estudos epidemiológicos, clínicos e experimentais em animais realizados em todo o mundo têm demonstrado que existe uma associação entre crescimento lento pré-natal, aceleração do crescimento na fase precoce da vida, e o aparecimento posterior de intolerância à glicose, resistência à insulina, diabetes tipo 2, obesidade e doença cardiovascular^(9,10). A discordância entre o fenótipo fetal, desenvolvido na adaptação a um ambiente desfavorável, e o ambiente nutricional pós-natal tem consequências metabólicas adversas⁽¹⁰⁾. Investigadores compararam, durante a infância e adolescência, indivíduos nascidos prematuramente que receberam fórmulas para prematuros com outros alimentados com leite humano ou fórmula para lactentes. Concluíram que aqueles que receberam fórmula com maior densidade calórica e proteica obtiveram resultados desfavoráveis no perfil lipídico, pressão arterial e resistência à leptina e insulina, estabelecendo uma relação entre alimentação precoce e obesidade futura^(11,12).

Factores genéticos poderão também dar o seu contributo no desenvolvimento de complicações metabólicas em indivíduos leves para a idade de gestação. Investigação realizada pelo Auckland Birthweight Collaborative study mostrou uma maior prevalência de factores genéticos associados à obesidade e/ou risco de diabetes tipo 2 nos indivíduos nascidos leves do que nos adequados à idade de gestação⁽¹³⁾.

NEURODESENVOLVIMENTO

Crianças que sofreram RCIU apresentam mais alterações do neurodesenvolvimento do que os seus pares com a mesma idade de gestação mas peso adequado à idade. Estudos em que o controle é feito com crianças com o mesmo peso ao nascimento (e portanto de menor idade de gestação) não revelam esta diferença⁽¹⁴⁾. A presença de outros aspectos com implicações no neurodesenvolvimento, como a prematuridade, a inclusão de crianças constitucionalmente pequenas, ou a causa e o tipo de RCIU, dificultam a identificação da responsabilidade da RCIU no prognóstico destes indivíduos.

Tradicionalmente é atribuído pior prognóstico às crianças com restrição simétrica do crescimento, por se considerar que esta foi mais duradoura, mais grave e de instalação mais preco-

¹ Assistente Hospitalar Graduada de Pediatria, S. Neonatologia, U Maternidade Júlio Dinis, CH Porto

ce. Recentemente a RMN cerebral tem revelado atingimento do crescimento cerebral mesmo quando o perímetro cefálico está conservado, mostrando que crianças com restrição assimétrica podem ter um desenvolvimento cerebral anormal, apesar do aparente fenótipo de “preservação cerebral”⁽¹⁵⁾. Têm sido demonstradas alterações estruturais cerebrais em prematuros com RCIU. Além da redução do volume intracraniano e da substância cinzenta, parece haver uma vulnerabilidade cerebral regional que atinge sobretudo o hipocampo e os lobos límbico e frontal. À medida que se dá a maturação do SNC estas alterações podem levar ao desenvolvimento de um perfil neuropsicológico particular⁽¹⁶⁾. O seguimento desta população até à idade adulta tem permitido identificar alterações subtis do neurodesenvolvimento em indivíduos com QI normal e uma maior incidência de défice de atenção-hiperactividade e impulsividade⁽¹⁵⁾.

O padrão de crescimento extrauterino também se relaciona com o desenvolvimento. Crianças que “recuperam” o crescimento (catch-up growth) têm os melhores resultados. Cerca de 10% das RCIU não fazem esse “catch-up”, havendo autores que sugerem que nestas crianças haverá uma resistência ao IGF-1 e à hormona de crescimento (HC)⁽¹⁵⁾. Estudos demonstram melhoria do QI, comportamento e auto-estima em crianças tratadas com HC⁽¹⁷⁾.

CONSEQUÊNCIAS RESPIRATÓRIAS

Tem sido aceite que recém-nascidos com restrição de crescimento, devido ao stress sofrido in utero, têm um melhor prognóstico respiratório. Contudo a restrição de crescimento intrauterino é descrita como um factor de risco independente para o desenvolvimento de displasia broncopulmonar (DBP)⁽¹⁸⁾. A DBP é uma das principais morbilidades associadas ao intensivismo neonatal. Cada vez mais se reconhece que há alterações na fisiopatologia da doença, com alguns RN a desenvolverem DBP não precedida de Síndrome de Dificuldade Respiratória do RN nem de ventilação mecânica; é neste grupo de crianças que a RCIU pode ter responsabilidade etiológica⁽¹⁹⁾, embora nem todos os estudos estabeleçam esta relação. Pensa-se que os processos que limitam o crescimento fetal poderão também limitar o crescimento e maturação pulmonar: desequilíbrio entre factores angiogénicos e anti-angiogénicos, hipóxia fetal/pulmonar crónica, alteração do meio bioquímico pulmonar com redução da produção de surfactante⁽¹⁸⁾.

Pieira e infecções respiratórias são mais comuns nas crianças que sofreram RCIU. O seguimento destas crianças tem mostrado que a sua função pulmonar é significativamente diferente da das crianças nascidas com peso adequado à gestação, apresentando um aumento da resistência das vias aéreas⁽²⁰⁾. Os volumes pulmonares, pelo contrário, relacionam-se não com o peso ao nascimento mas com o peso na data da observação.

Consequências renais

Estudos têm mostrado que o peso ao nascimento é um forte determinante do volume renal, do número de nefrónios e do tamanho glomerular. A malnutrição fetal na fase tardia da ges-

tação, fase de rápido crescimento renal, leva a uma diminuição desse crescimento e a uma conseqüente diminuição do número de células renais; esta poderá ser permanente uma vez que após o nascimento parece não haver capacidade de replicação celular renal para catch-up⁽⁶⁾. A menor massa renal e menor número de nefrónios associados ao baixo peso ao nascimento tornam o rim mais susceptível à lesão, favorecem o desenvolvimento de HTA e a evolução para doença renal crónica. O aumento da pressão capilar e hiperfiltração levam à hipertrofia glomerular, hipertensão intraglomerular e hipertensão sistémica, dando início a um ciclo de lesão glomerular progressiva⁽²¹⁾.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A subnutrição fetal programa a resistência à insulina e a diabetes tipo II, o que significa que as sementes da diabetes na próxima geração foram lançadas e são já aparentes nas crianças de hoje⁽⁶⁾.

Estabelecida uma relação entre RCIU (e, em menor medida, também a prematuridade) e doenças do adulto, justifica-se a vigilância destas crianças até à vida adulta. A identificação dos indivíduos em risco numa fase pré-clínica permitirá a tomada de medidas que impeçam ou atrasem a manifestação da doença⁽²²⁾.

As políticas de saúde devem intensificar esforços em medidas que promovam um adequado crescimento intrauterino e nutrição pós-natal, estimulando o aleitamento materno. Evita-se assim dilemas como promover ou não a rápida recuperação do crescimento durante a infância⁽²³⁾.

Crianças com RCIU, nascidas de termo ou prétermo, têm risco aumentado de alterações do desenvolvimento. Outros factores, como a prematuridade ou as condições sociais adversas, frequentemente coexistem e têm efeito prognóstico aditivo. A vigilância do seu neurodesenvolvimento deve ser portanto assegurada, de forma a garantir-se a optimização dos resultados⁽¹⁵⁾.

Nascer e Crescer 2012; 21(3): 169-171

BIBLIOGRAFIA

1. Oelberg DG. Consultation with the specialist: prenatal growth: the sum of maternal, placental, and fetal contributions. *Pediatr Rev* 2006; 27:224-9.
2. Godfrey KM, Barker DJ. Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1344S-52S.
3. Rogers EE, Piecuch RE. Neurodevelopmental outcomes of infants who experience intrauterine growth restriction. *Neoreviews* 2009; 10:e100-12.
4. Barker DJP. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 1995; 311:171-4.
5. Lucas A. Programming by early nutrition in man. In: Bock GR, Whelan J, eds. *The childhood environment and adult disease*. Chichester, United Kingdom: John Wiley and Sons, 1991: 38-55.

6. Barker DJP. *In utero* programming of chronic disease. *Clinical Science* 1998; 95: 115-28.
7. Hofman PL, Regan F, Harris M, Robinson E, Jackson W, Cutfield WS. The metabolic consequences of prematurity. *Growth Horm IGF Res* 2004; 14; S136-9.
8. Hofman PL, Regan F, Jackson WE, Jefferies C, Knight DB, Robinson EM, et al. Premature birth and later insulin resistance. *N Eng J Med* 2004; 351:2179-86.
9. Claris O, Beltrand J, Levy-Marchal C. Consequences of intrauterine growth and early neonatal catch-up growth. *Semin Perinatol* 2010; 34:207-10.
10. Morrison JL, Duffield JA, Muhlhausler BS, Gentili S, McMillen IC. Fetal growth restriction, catch-up growth and the early origins of insulin resistance and visceral obesity. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:669-77.
11. Singhal A, Farooqi IS, O'Rahilly S, Cole TJ, Fewtrell M, Lucas A. Early nutrition and leptin concentrations in later life. *Am J Clin Nutr* 2002; 75:993-9.
12. Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M, Lucas A. Breastmilk feeding and lipoprotein profile in adolescents born preterm: follow-up of a prospective randomised study. *Lancet* 2004; 363:1571-8.
13. Morgan AR, Thompson JM, Murphy R, Black PN, Lam WJ, Ferguson LR, et al. Obesity and diabetes genes are associated with being born small for gestational age: results from the Auckland Birthweight Collaborative study. *BMC Med Genet* 2010; 11:125.
14. McCarton CM, Wallace IF, Divon M, Vaughan HG Jr. Cognitive and neurologic development of the premature, small for gestational age infant through age 6: comparison by birth weight and gestational age. *Pediatrics* 1996; 98:1167-78.
15. Rogers EE, Piecuch RE. Neurodevelopmental outcomes of infants who experience intrauterine growth restriction. *Neoreviews* 2009; 10:e100-12
16. Geva R, Eshel R, Leitner Y, Valevski AF, Harel S. Neuropsychological outcome of children with intrauterine growth restriction: a 9-year prospective study. *Pediatrics* 2006; 118:91-100.
17. Yvonne K, van Pareren YK, Duivenvoorden HJ, Slijper FS, Kot HM, Hokken-Koelega AC. Intelligence and psychosocial functioning during long-term growth hormone therapy in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5295-302.
18. Bose C, Van Marter LJ, Laughon M, O'Shea TM, Allred EN, Karna P, et al. Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation. *Pediatrics* 2009; 124:e450-8.
19. Lal MK, Manktelow BN, Draper ES, Field DJ. Chronic lung disease of prematurity and intrauterine growth retardation: a population-based study. *Pediatrics* 2003; 111:483-7.
20. Greenough A, Yuksel B, Cheeseman P. Effect of in utero growth retardation on lung function at follow-up of prematurely born infants. *Eur Respir J* 2004; 24:731-3.
21. Reyes L, Mañalich R. Long-term consequences of low birth weight. *Kidney Int Suppl* 2005; S107-S111.
22. Chan PY, Morris JM, Leslie GI, Kelly PJ, Gallery ED. The long-term effects of prematurity and intrauterine growth restriction on cardiovascular, renal, and metabolic function. *Int J Pediatr* 2010; 2010:280402.
23. Bismarck-Nasr EM, Frutuoso MFP, Gamabardella AMD. Efeitos tardios do baixo peso ao nascer. *Rev Bras Crescimento Desenvol Hum.* 2008; 18:98-103.