

# CONSEQUÊNCIAS METABÓLICAS TARDIAS DA PREMATURIDADE

VIVIANE CUNHA CARDOSO  
HELOÍSA BETTIOL

## ■ INTRODUÇÃO

Um crescente corpo de evidências científicas tem demonstrado o efeito imediato e as consequências em longo prazo do nascimento pré-termo nas taxas de morbidade e mortalidade na infância e também na prevalência das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) do adulto. Hipóteses, como as de Barker e da Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD – “origem desenvolvimentista da saúde e da doença”, têm associado condições de nascimento e de vida precoce com maior ocorrência de doenças cardiovasculares.

Embora a literatura tenha a tendência de focar mais nas consequências a longo prazo do baixo peso ao nascer (BPN) ou da restrição do crescimento intrauterino (RCIU), especial atenção deve ser dada também ao recém-nascido pré-termo (RNPT).

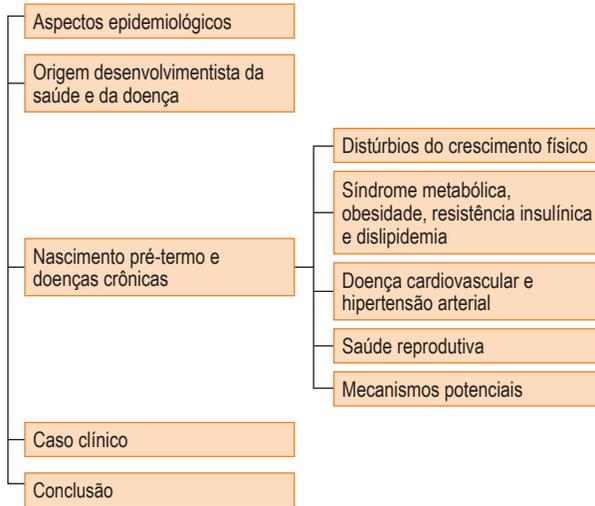
Esta revisão pretende familiarizar o pediatra com esses conceitos e permitir a compreensão do estado atual do conhecimento sobre como o nascimento pré-termo pode favorecer o desenvolvimento de doenças crônicas, como hipertensão arterial, obesidade, diabetes tipo 2 e dislipidemia, ao longo do ciclo da vida.

## ■ OBJETIVOS

Após a leitura deste artigo, espera-se que o leitor seja capaz de:

- compreender o conceito de “origem desenvolvimentista da saúde e da doença” e suas implicações para a saúde no ciclo vital;
- reconhecer a influência do nascimento pré-termo na ocorrência de algumas DCNT ao longo da vida, com ênfase nas consequências metabólicas;
- analisar um caso clínico que apresenta a hipótese de origem desenvolvimentista da saúde e da doença aplicada a uma situação específica da prática clínica cotidiana.

## ■ ESQUEMA CONCEITUAL



## ■ ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

O peso ao nascer é determinado **pelo crescimento fetal e pela duração da gestação**. Fatores genéticos, entre eles, os genótipos materno e fetal, contribuem em torno de 40% para a variação do crescimento fetal, incluindo-se, nessa proporção, em menor escala, o sexo da criança. Os 60% restantes da variação desse crescimento são em virtude de efeitos ambientais maternos e exposições a que a mãe está submetida, muitos ainda não conhecidos.<sup>1</sup>



O BPN é definido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como o peso de nascimento menor do que 2.500g.<sup>2</sup> Nascimento pré-termo é aquele que ocorre antes de 37 semanas completas de gestação, e pode ser subdividido em:

- moderadamente pré-termo ou pré-termo tardio: 33 a 36 semanas;
- muito pré-termo ou pré-termo precoce: <32 semanas;
- pré-termo extremo: <28 semanas.

Particularmente, em países onde o parto cesáreo é comum, diferenciar entre nascimento pré-termo espontâneo ou medicamente induzido tem importância programática, como demonstrado no Canadá, em que as políticas mais agressivas para indicação de cesariana, em caso de crescimento fetal comprometido, têm contribuído para a redução da natimortalidade, mas aumento do pré-termo.<sup>3,4</sup> De qualquer forma, há consenso em relação a essa ampla definição, mas o nascimento pré-termo é a manifestação de uma rede complexa de causalidades.<sup>5</sup>

Em nível global, estima-se que o nascimento pré-termo corresponda a aproximadamente 13 milhões de nascimentos. Entretanto, os dados são indisponíveis para a maioria dos países de

média e baixa renda. Enquanto a taxa global é estimada em 9,6%, nas regiões mais desenvolvidas, é de 7,5%; nas menos desenvolvidas, 8,8%, e nas muito pobres, 12,5%.<sup>6,7</sup>

O nascimento pré-termo também tem apresentado aumento nas taxas nas últimas décadas. Nos Estados Unidos, aumentou de 9,5% em 1981 para 12,7% em 2005, mantendo-se, atualmente, na faixa de 12 a 13%,<sup>8</sup> enquanto na Europa esses valores variam entre 5 e 9%.<sup>9,10</sup>

Uma revisão de estudos de base populacional no Brasil<sup>11</sup> avaliou o aumento do nascimento pré-termo no país por meio de pesquisa nas bases de dados Medline e Lilacs, incluindo estudos publicados em periódicos, teses e dissertações desde 1950.

Dos 71 estudos encontrados, 12 cumpriam integralmente os critérios de inclusão e mostraram que a taxa de nascimento pré-termo variou de 3,4 a 15% nas regiões Sul e Sudeste entre 1978 e 2004. Na região Nordeste, estudos realizados entre 1984 e 1998 mostraram taxas também com tendência de aumento – de 3,8 a 10,2%. Não foram encontrados estudos das regiões Norte e Centro-Oeste.

Os autores concluem que há uma clara evidência de aumento das taxas de nascimento pré-termo no país, a qual não é confirmada por dados do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC), que mostra taxas mais baixas do que esses estudos.

Evidências científicas têm demonstrado não só o efeito imediato do BPN e do pré-termo nas taxas de morbidade e mortalidade na infância, como também as suas consequências em longo prazo, relacionadas às DCNT do adulto.<sup>12</sup>

Barker demonstrou, em estudos de coorte, a associação entre BPN e RCIU com a maior ocorrência de doenças cardiovasculares. Ele sugeriu que condições adversas na vida intrauterina e na infância favoreceriam que essas crianças, nascidas pequenas, permanecessem biologicamente diferentes ao longo da vida, por alteração da programação normal do funcionamento do organismo em função da restrição precoce. Esse conceito evoluiu, até hoje, para a DOHaD, cuja mensagem central é a de que os aspectos relacionados ao ambiente precoce são fundamentais no desenvolvimento de doenças, e não que a biologia do indivíduo faça com que a doença seja inevitável.<sup>13</sup>

Embora a literatura tenha tendência em focar mais nas consequências a longo prazo do BPN ou da RCIU, especial atenção deve ser dada também ao nascido pré-termo. Contudo, a idade gestacional é menos registrada do que o peso ao nascer, e tende a ser obtida com base no autorrelato da mulher sobre a data da última menstruação, que é bastante imprecisa.<sup>10</sup>



## LEMBRAR

RNPTs são responsáveis por mais de 80% dos RNs com BPN, que se tornou um marcador de risco de desenvolver doença cardiovascular e outras doenças na vida adulta.<sup>14</sup>

A maioria dos estudos que avalia as consequências em longo prazo do BPN e do nascimento pré-termo tem sido realizada em países desenvolvidos, onde as prevalências desses desfechos são baixas. Poucos estudos de coorte têm sido realizados em países em desenvolvimento,<sup>15</sup> onde a prevalência desses desfechos da gestação é elevada. Entre essas coortes, se destacam as coortes brasileiras de Pelotas (RS),<sup>16</sup> Ribeirão Preto (SP)<sup>17,18</sup> e São Luís (MA).<sup>18,19</sup>



É importante, nesse contexto, que o pediatra entenda não só as causas do BPN e do nascimento pré-termo e suas consequências imediatas, mas tenha presente, em sua prática clínica, que existem consequências de médio e longo prazo relacionadas com essas condições, para que medidas preventivas e de tratamento sejam tomadas para aquelas crianças sob maior risco de doenças crônicas.



## ATIVIDADE

---

1. De acordo com a definição de nascimento pré-termo, assinale a alternativa correta.
  - A) Muito pré-termo ou pré-termo precoce: 33 a 36 semanas.
  - B) Moderadamente pré-termo ou pré-termo tardio: <32 semanas.
  - C) Pré-termo extremo: <30 semanas.
  - D) Nascimento pré-termo é aquele que ocorre antes de 37 semanas completas de gestação.

*Resposta no final do artigo*

2. Que fatores determinam o peso ao nascer?

.....

.....

.....

.....

3. Sobre os aspectos epidemiológicos da prematuridade, assinale **V** (verdadeiro) ou **F** (falso).
  - ( ) Dos 71 estudos encontrados no Brasil, 12 cumpriam integralmente os critérios de inclusão e mostraram que a taxa de nascimento pré-termo variou de 3,4 a 15% nas regiões Sul e Sudeste entre 1978 e 2004.
  - ( ) Na região Nordeste, estudos realizados entre 1984 e 1998 mostraram taxas também com tendência de aumento, de 3,8 a 10,2%. Não foram encontrados estudos das regiões Norte e Centro-Oeste.
  - ( ) Há uma clara evidência de decréscimo das taxas de nascimento pré-termo no Brasil, confirmada por dados do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC).
  - ( ) Em nível global, estima-se que o nascimento pré-termo corresponda a aproximadamente 13 milhões de nascimentos. Entretanto, os dados são indisponíveis para a maioria dos países de média e baixa renda. Enquanto a taxa global é estimada em 9,6%, nas regiões mais desenvolvidas, ela é de 7,5%; nas menos desenvolvidas, de 8,8%, e nas muito pobres, 12,5%.

Assinale a sequência correta dos parênteses.

- A) V – V – F – V.
- B) V – V – V – V.
- C) F – V – F – V.
- D) F – F – F – F.

*Resposta no final do artigo*

4. Segundo o artigo, “embora a literatura tenha tendência em focar mais nas consequências a longo prazo do BPN ou da RCIU, especial atenção deve ser dada também ao nascido pré-termo”. Nesse sentido, explique a importância de o pediatra compreender as consequências de médio e longo prazos relacionadas com essas condições.

.....

.....

.....

.....

## ■ ORIGEM DESENVOLVIMENTISTA DA SAÚDE E DA DOENÇA

Durante os últimos 140 anos, as melhorias das condições socioeconômicas, o aumento da cobertura dos serviços de saúde, a implantação de ações básicas em saúde, como o estímulo à prática do aleitamento materno, a ampliação dos programas de imunização, a monitoração do crescimento e do desenvolvimento, a prevenção de acidentes e de lesões intencionais, entre outras tiveram impacto positivo nas condições de vida das populações.

Somados a isso, os constantes avanços científicos e tecnológicos da medicina, as melhorias nas condições socioeconômicas e ambientais (principalmente relacionadas ao saneamento básico), a melhor nutrição e algumas mudanças em hábitos de vida resultaram em redução na incidência de doenças infectocontagiosas, refletidos em modificações de coeficientes de morbidade e mortalidade e no aumento da sobrevida.



### LEMBRAR

O coeficiente de mortalidade infantil no Brasil, que era de 117 em 1960, foi para 42 em 1997 e 33 em 2000, elevando, conseqüentemente, a expectativa de vida, que passou de 47 anos, em 1950, para 71 anos em 2006. Esse fenômeno tem favorecido que as pessoas passem a viver mais tempo e a padecer e morrer principalmente por doenças crônicas não transmissíveis, câncer e por causas externas.<sup>20</sup>

Embora ainda prevaleça o modelo explicativo das doenças crônicas do adulto com base na multicausalidade, em que vários fatores de risco associados ao estilo de vida do adulto, principalmente relacionados à alimentação inadequada e ao sedentarismo, seriam os principais

responsáveis pelo desenvolvimento dessas doenças. Novos modelos etiológicos têm evidenciado a importância de eventos ocorridos precocemente na vida na ocorrência desses agravos à saúde.

Com base em dados epidemiológicos, foi elaborada por Hales e Barker<sup>21</sup> a hipótese do “fenótipo econômico” para explicar as relações entre padrão de crescimento precoce e processo saúde-doença em longo prazo. Essa hipótese sugere que o feto que cresce em um ambiente uterino pobre em nutrientes adota uma série de estratégias para maximizar sua chance de sobrevivência pós-natal em um ambiente de condições nutricionais subótimas similares, levando à preservação de órgãos nobres, como o cérebro, em detrimento de outros tecidos, como o muscular e o pâncreas endócrino.

Isso é benéfico para garantir a sobrevivência em um ambiente nutricionalmente pobre, mas as consequências deletérias surgem quando a criança encontra no ambiente extrauterino condições nutricionais diferentes do que tinha dentro do útero. Nesse caso, a incompatibilidade entre o meio intrauterino adverso e o extrauterino abundante favorece que o feto, que sofreu alteração da sua programação normal para garantir a sobrevivência, agora experimente dificuldade de adaptação metabólica a esse meio externo de abundância, levando ao aparecimento de doenças ao longo da vida. As evidências de que períodos críticos de vulnerabilidade a influências ambientais se estendem além do período fetal levaram à atual hipótese da DOHaD.<sup>22</sup>

Assim, vários estudos recentes têm demonstrado as associações entre agravos ocorridos em fases iniciais do desenvolvimento somático e a amplificação do risco para doenças crônicas, como obesidade, diabetes e doenças cardiovasculares. Alguns dos possíveis mecanismos envolvidos nesses **processos de programação intrauterina** envolvem efeitos do ambiente sobre a expressão gênica por meio de mecanismos epigenéticos, e efeitos de sinais hormonais transmitidos ao feto pela placenta ou ao RN pela lactação.<sup>13</sup>



O termo **epigenética** (do grego, literalmente, “acima da genética”) tem sua definição ainda controversa, mas pode ser sintetizada como modificações do genoma que são herdadas pelas próximas gerações, mas que não alteram a sequência do DNA. Mudanças epigenéticas específicas incluem metilação do DNA e modificações da histona, proteína nuclear responsável pela manutenção do DNA dentro do núcleo celular.

Estudos revelam que o ambiente, desde o período intrauterino, pode favorecer mudanças químicas no DNA e nas proteínas que o envolvem, mudando o funcionamento dos genes sem modificar sua estrutura. Há evidências de associações entre os níveis de metilação do DNA de sequências repetitivas com a idade gestacional ou o nascimento pré-termo.<sup>23</sup> Por outro lado, o impacto do nascimento pré-termo pode favorecer processos de metilação do DNA que levariam a consequências adversas em longo prazo.<sup>24</sup>



## ATIVIDADE

---

5. No que diz respeito à DOHaD, considere as afirmações a seguir.
- I Hales e Barker, na hipótese fenótipo econômico, sugerem que o feto que cresce em um ambiente uterino pobre em nutrientes adota uma série de estratégias para maximizar sua chance de sobrevivência pós-natal em um ambiente de condições nutricionais subótimas similares, levando à preservação de órgãos nobres, em detrimento de outros tecidos.
  - II As evidências de que períodos críticos de vulnerabilidade a influências ambientais se estendem além do período fetal levaram à atual hipótese da origem desenvolvimentista da saúde e da doença.
  - III Estudos recentes têm demonstrado as associações entre agravos ocorridos em fases iniciais do desenvolvimento somático e a amplificação do risco para doenças crônicas, como obesidade, diabetes e doenças cardiovasculares.

Quais as afirmativas estão corretas?

- A) Apenas I e II.
- B) Apenas I e III.
- C) Apenas I.
- D) I, II e III estão corretas.

*Resposta no final do artigo*

6. Alterações na programação do desenvolvimento fetal normal NÃO envolvem
- A) dificuldade de se adaptar ao maior encargo metabólico proporcionado por um ambiente extrauterino rico em nutrientes.
  - B) desenvolvimento alterado da trama vascular em função da interrupção na angiogênese.
  - C) mutações em genes específicos que são transmitidas para a descendência.
  - D) redução do número de néfrons.

*Resposta no final do artigo*

7. Mudanças na função do genoma que podem ser transmitidas para os descendentes e que ocorrem sem uma mudança na sequência de DNA são conhecidas como sendo do campo de estudo da(o)

- A) DOHaD.
- B) epigenética.
- C) fenótipo poupador.
- D) programação.

*Resposta no final do artigo*

8. Cite três aspectos que contribuíram para a redução de doenças infectocontagiosas e, conseqüentemente, favoreceram modificações de coeficientes de morbidade e de mortalidade e no aumento da sobrevivência das populações.

.....  
.....  
.....  
.....

## ■ NASCIMENTO PRÉ-TERMO E DOENÇAS CRÔNICAS

### DISTÚRBIOS DO CRESCIMENTO FÍSICO



O crescimento é produto de uma complexa e contínua interação entre herança e ambiente.

As condições nos vários momentos da vida da criança, incluindo o período intrauterino, determinam as possibilidades de que ela atinja ou não seu potencial máximo de crescimento dotado por sua carga genética.<sup>25,26</sup> Quando ocorrem problemas, como doenças e/ou desvantagem social, há uma desaceleração no ritmo de crescimento normal. Uma vez corrigida a causa, observa-se aumento da velocidade de crescimento superior ao esperado para a idade.<sup>27</sup>

O *catch-up*, caracterizado pela velocidade de crescimento em altura acima dos limites normais para a idade por, no mínimo, um ano após um período transitório de inibição do crescimento, pode levar a aumento do risco de **doença cardiometabólica**.<sup>28</sup>

A ocorrência do *catch-up* permite que os RNPTs consigam, nos primeiros anos de vida, equiparar seu crescimento ao das crianças saudáveis nascidas a termo.<sup>29</sup> O *catch-up* dos pré-termo ocorre entre os 2–3 anos de idade;<sup>30</sup> porém, algumas crianças (10-15%) não fazem *catch-up*, podendo ter sua altura final reduzida na idade adulta.



#### LEMBRAR

Crianças com baixo comprimento ao nascer, BPN ou nascidos pré-termo são, mais comumente, adultos de baixa estatura.<sup>31</sup>

Por outro lado, algumas crianças podem se mover por meio dos percentis mais baixos nas curvas de crescimento, buscando seu “percentil correto”, o que acontece mais frequentemente com aquelas que nascem nos percentis mais altos de peso e comprimento. Esse fenômeno é conhecido como *catch-down*.<sup>32</sup>

Um estudo que avaliou rapazes de 18 anos pertencentes à coorte de nascimentos de 1978/79 de Ribeirão Preto (SP) demonstrou maior efeito de peso e comprimento ao nascer sobre a altura final

desses indivíduos do que os fatores sociais. A média de estatura aumentava gradualmente com o aumento do comprimento e do peso de nascimento, mesmo levando-se em conta os fatores sociais implicados na evolução do crescimento.<sup>33</sup>

Para avaliar os efeitos da RCIU e do nascimento pré-termo no *catch-up* e no *catch-down* em altura na idade escolar, foram estudadas as crianças das coortes de nascimentos de 1994 de Ribeirão Preto (SP), e de 1997 de São Luís (MA). Foi considerado *catch-up* a mudança no z-escore entre o comprimento ao nascer e a altura na idade escolar maior ou igual a 0,67, e *catch-down* uma mudança menor ou igual a -0,67, nas duas cidades.

As crianças foram classificadas em quatro grupos, de acordo com a adequação do peso para a idade gestacional e a condição de pré-termo ou não:

- crianças nascidas a termo e que não tiveram RCIU – normais;
- crianças que tiveram somente RCIU – termo com RCIU;
- crianças somente pré-termo – pré-termo sem RCIU;
- crianças pré-termo com RCIU.

Após ajustes para variáveis de confusão do nascimento, observou-se que crianças nascidas a termo com RCIU apresentaram *catch-up* em altura quando comparadas com crianças normais, enquanto crianças pré-termo com RCIU somente tiveram *catch-up* na cidade mais rica (RP); já os pré-termo sem RCIU tiveram *catch-down*, sugerindo que a melhor situação socioeconômica facilita o *catch-up* e previne o *catch-down* em altura.<sup>32</sup>



O rápido ganho de peso, por outro lado, em momentos precoces da vida, tem sido associado com aumento da adiposidade e da obesidade em outras épocas da vida.<sup>34</sup>

Pais e clínicos podem não compreender o perigo do rápido ganho de peso e podem até mesmo promovê-lo. Esse *catch-up* de gordura durante a infância e a idade adulta ocorre em uma taxa desproporcionalmente mais rápida do que o aumento de massa corporal magra, e é um dos principais promotores de resistência insulínica precoce.<sup>31</sup>

O crescimento fetal e na infância parece afetar a composição corporal mais tarde. RNs de baixo peso usualmente têm taxas de crescimento mais rápidas e proporcionalmente ganham mais massa gorda do que massa magra quando uma quantidade suficiente de energia é oferecida em relação aos RN adequados para idade gestacional (AIG). Esse perfil indica que crianças de baixo peso respondem a uma dieta rica em energia de forma diferente dos pré-termo normais.<sup>35</sup>

A taxa de ganho de peso pós-natal, particularmente durante a infância, parece especialmente importante na etiologia da adiposidade central, a qual é ligada a respostas metabólicas que levam à resistência insulínica e a mudanças correspondentes no metabolismo da glicose e dos lipídeos. Assim, uma trajetória de crescimento mais rápido na infância também tem sido ligada a aumento do risco de DCNT.<sup>35</sup>

Esses mecanismos poderiam, juntos, explicar por que o risco de doença cardiovascular é maior naqueles indivíduos nascidos pequenos para idade gestacional (PIG) que, subsequentemente, tornam-se crianças com sobrepeso e são menos hábeis para se adaptar ao maior encargo metabólico.<sup>35</sup>

Um estudo realizado com a população masculina da coorte de nascidos em Ribeirão Preto em 1978/79 demonstrou que indivíduos que tiveram RCIU associado a excesso de peso na idade escolar apresentavam, aos 18 anos de idade, índice de massa corporal (IMC) cerca de  $7\text{kg}/\text{m}^2$  mais elevado do que os que nasceram sem RCIU e não desenvolveram excesso de peso na idade escolar. Esses achados indicam que o efeito da RCIU sobre o IMC aos 18 anos é modificado por ganho de peso tardio durante a idade escolar.<sup>36</sup>

Hoje, numerosos estudos humanos e animais têm revelado que BPN seguido por crescimento exponencial na infância aumenta o risco para síndrome metabólica (SM), a qual é caracterizada por **obesidade, resistência insulínica, dislipidemia e hipertensão**.<sup>31</sup>



### LEMBRAR

É necessário ter cautela ao se utilizar o crescimento de forma isolada ou como principal indicador do estado nutricional de crianças nascidas pré-termo, já que esta é uma forma limitada de avaliação, porque não se sabe ainda o que define crescimento ideal para essas crianças.<sup>35</sup>

## SÍNDROME METABÓLICA, OBESIDADE, RESISTÊNCIA INSULÍNICA E DISLIPIDEMIA

Durante o século XX, houve mudança acentuada no perfil de saúde-doença da população, e as doenças cardiovasculares (DCV) foram identificadas como a maior causa de morbidade e mortalidade no mundo desenvolvido. Nesse período, foram feitos consideráveis esforços para entender a base biológica da doença cardiovascular e identificar a contribuição dos fatores de risco associados. Quando os principais fatores de risco foram reconhecidos, tornou-se evidente que mais de um deles estava frequentemente presente no mesmo indivíduo.

No final do século passado, o agrupamento de fatores de risco para DCV foi descrito com a presença simultânea de obesidade, diabetes tipo 2, dislipidemia e hipertensão. Essas alterações e sua associação com a resistência insulínica levaram os investigadores a propor a existência de uma única condição fisiopatológica, chamada de SM ou resistência insulínica.<sup>37</sup>



A SM pode ser definida como um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovascular, usualmente relacionados à deposição central de gordura e à resistência insulínica.

A aterogênese pode começar precocemente na vida, e a presença de lesões, como infiltrações de lipídeos e proteoglicanos na túnica íntima dos vasos sanguíneos, tem sido observada tão precocemente como no primeiro ano de vida.<sup>38</sup>

É importante destacar a associação de **SM com DCV**, aumentando a mortalidade geral em cerca de uma vez e meia, e a cardiovascular em cerca de duas vezes e meia.<sup>39,40</sup>



Alteração no perfil lipídico é uma das características da SM, sendo que a elevação dos triglicérides pode ser o primeiro sinal dela.

Estudos mostram que não há associação significativa entre níveis de triglicerídeos, colesterol total ou lipoproteínas de alta densidade (HDL) e nascimento pré-termo ou RN de muito baixo peso ao nascer (< 1.500g).<sup>35</sup> Por outro lado, tem sido observada associação negativa entre BPN e perfil lipídico em adultos.<sup>38</sup> Além disso, na maioria dos estudos de lactentes pré-termo com RCIU, essa condição não afeta concentrações de triglicerídeos, colesterol total e HDL.<sup>35</sup>

Um estudo recente mostrou associação inversa entre idade gestacional e níveis elevados de insulina ao nascer e na infância (entre seis meses e seis anos e meio de idade). Além disso, foi observado um direcionamento (*tracking*) dos níveis de insulina ao nascimento aos mesmos níveis na infância – crianças que tinham maiores níveis de insulina ao nascer mantiveram níveis mais altos na infância do que as que tinham níveis mais baixos do hormônio no nascimento.

A associação entre pré-termo e insulina na infância foi substancialmente atenuada após ajuste para ganho de peso rápido no primeiro ano de vida, pois os pré-termo tiveram ganho de peso mais acelerado do que os nascidos a termo, e crianças com esse rápido ganho ponderal no primeiro ano apresentaram maiores níveis de insulina do que os que não ganharam muito peso. Os autores sugerem que esses achados podem ter implicações para a prevenção de futura resistência à insulina e diabetes tipo 2, e merecem ser mais bem investigados.<sup>41</sup>



A obesidade, nas últimas décadas, tornou-se um grave problema de saúde pública mundial e, por si só, é considerada um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares, como a hipertensão, e de diabetes e dislipidemias, influenciando no perfil de morbidade e mortalidade das populações.<sup>42</sup> É uma doença crônica e recorrente, de perspectiva terapêutica obscura e, em função disso, há mais de duas décadas as pesquisas têm buscado a identificação de seus determinantes.<sup>43,44</sup>

Uma revisão sistemática recente concluiu que RNPTs têm 3% mais massa gorda do que os nascidos a termo, o que pode ser explicado por uma deficiência em massa magra.<sup>28</sup> Foi demonstrado que os pré-termo têm mais **gordura intra-abdominal e intra-hepatocelular** do que os RNs a termo.<sup>28</sup>



## LEMBRAR

O padrão de crescimento e aquisição de gordura, em curto e longo prazos, pode diferir entre indivíduos pré-termo e a termo, o que pode contribuir para o aumento do risco de doença cardiovascular.<sup>28</sup>

Na coorte de 1978/79 de Ribeirão Preto, foi observado que as mulheres nascidas com RCIU preferiam ingerir carboidratos em vez de proteína em sua dieta regular, sugerindo que escolhas alimentares espontâneas podem preceder o aparecimento e contribuir para o risco de doenças metabólicas nesse grupo.<sup>45</sup>

Embora a dislipidemia seja frequentemente associada com obesidade, estudos recentes têm encontrado que má nutrição intrauterina e/ou na vida precoce pode predispor o feto a desordens metabólicas, também levando a mudanças no perfil lipídico na infância. Essas mudanças são motivadas pelas alterações provocadas na função hepática em virtude da reprogramação do feto desnutrido para garantir sobrevivência no ambiente intrauterino adverso.<sup>38</sup>

Para avaliar a associação entre peso e IMC ao nascimento e as concentrações de lipoproteínas em adultos jovens, foi realizado um estudo que envolveu sujeitos com idade entre 23 e 28 anos provenientes da coorte de nascidos em 1978/79 em Ribeirão Preto e em Limache, no Chile. O principal achado foi a interação entre obesidade ( $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) do adulto e peso de nascimento e também IMC ao nascimento e lipoproteína de baixa densidade (LDL) e colesterol total.

O incremento de 1kg no peso de nascimento foi associado com um decréscimo no colesterol total e LDL somente nos participantes obesos. Não foram encontradas associações em relação a concentrações de HDL e triglicérides. Os resultados sugerem que aqueles que foram de BPN e eram obesos são mais propensos a apresentar altas concentrações de colesterol e LDL.<sup>46</sup>

## DOENÇA CARDIOVASCULAR E HIPERTENSÃO

Alterações em aspectos distintos da função e da estrutura vasculares são relacionadas ao nascimento pré-termo e resultam em aumento nos riscos de doença cardiovascular tardia, que incluem:<sup>47</sup>

- piora na função endotelial;
- redução na densidade microvascular;
- redução nas dimensões arteriais;
- redução na elasticidade arterial.

Diversos estudos têm demonstrado associação entre nascimento pré-termo e pressão arterial alterada;<sup>28</sup> crianças nascidas pré-termo ou com muito baixo peso têm um maior risco de hipertensão quando comparadas àquelas nascidas a termo.<sup>35</sup> A associação inversa entre idade gestacional e risco de hipertensão no adulto, relatada em sujeitos nascidos pré-termo, reflete o desenvolvimento alterado da trama vascular em função da interrupção na angiogênese.<sup>34</sup>

Além disso, a nefrogênese é completada entre 34 a 36 semanas de gestação, e crianças pré-termo nascem com um número reduzido de néfrons<sup>34</sup> – o nível de imaturidade será inversamente proporcional à idade gestacional.<sup>47</sup> Ainda, a função endotelial comprometida causando alteração no relaxamento endotelial e déficit de elastina, que é parcialmente responsável por alterações na estrutura vascular, representam fatores de risco precoces bem conhecidos para o desenvolvimento de hipertensão em sujeitos nascidos pré-termo.<sup>34</sup>

Esses achados, porém, são controversos na literatura. Na avaliação de adultos jovens da coorte de Ribeirão Preto, foram encontradas prevalências mais altas de pressão arterial limítrofe (PAL: pressão sistólica  $\geq 130\text{mmHg}$  e  $< 140\text{mmHg}$  e/ou pressão diastólica  $\geq 85\text{mmHg}$  e  $< 90\text{mmHg}$ ) e hipertensão arterial (HT: pressão sistólica  $\geq 140\text{mmHg}$  e/ou pressão diastólica  $\geq 90\text{mmHg}$ ) entre homens do que entre mulheres; maior comprimento ao nascer foi associado com PAL, mas não com HT, enquanto peso ao nascer não foi associado com PAL ou HT.<sup>48</sup>

## SAÚDE REPRODUTIVA

Com base na teoria da reprogramação fetal, postula-se que indivíduos nascidos PIG apresentam rápido ganho de peso nos primeiros dois anos de vida. Na fase pré-puberal, ocorre **adrenarca e pubarca prematuras**,<sup>49,50</sup> culminando com o desenvolvimento da síndrome de ovários policísticos (SOP) na adolescência. Na quarta década de vida, essas mulheres apresentam risco aumentado

de **diabetes melito tipo 2**<sup>51</sup> e **hipertensão arterial sistêmica**,<sup>52</sup> predispondo à ocorrência de doenças cardiovasculares durante o climatério e a senilidade.<sup>53,54</sup>

Essa questão foi analisada em estudo que envolveu 165 mulheres da coorte de Ribeirão Preto de 1978/79, com média de idade de 29 anos, das quais 43 foram nascidas PIG e 122 nascidas AIG. A prevalência de SOP foi duas vezes maior entre as PIG do que entre as AIG.<sup>55</sup>

Utilizando essa mesma amostra de mulheres, observou-se que o IMC foi um preditor independente de menores concentrações de adiponectina e maiores de leptina. Contudo, o fato de ter SOP ou ter nascido PIG não foi associado com mudanças em marcadores sorológicos de disfunção de tecido adiposo durante a terceira década de vida.<sup>56</sup>



### LEMBRAR

O desenvolvimento adequado do feto depende do estado nutricional materno-placentário suficiente para garantir o crescimento fetal.

Assim, durante a vida intrauterina, existe o predomínio na produção de hormônios anabólicos (insulina, tiroxina, fator de crescimento insulina-símile – IGF-1, entre outros) em relação às substâncias catabólicas (cortisol, catecolaminas e hormônio do crescimento, entre outros), o que favorece a hiperplasia e a hipertrofia celular adequada.<sup>57</sup>

Já em situação de hipóxia fetal, ocorre exacerbação do processo catabólico pelo aumento na produção de glicocorticoides, determinando a redução no crescimento do feto, o surgimento da RCIU e o nascimento do RN PIG.<sup>58-60</sup> Considerando as implicações de crescimento fetal reduzido sobre o eixo endócrino, parece ser plausível que crianças com BPN possam ter disfunção gonadal e distúrbios de maturação sexual.<sup>31</sup>



O meio intrauterino é dramaticamente impactado por toda a saúde materna. Nascimento pré-termo e BPN podem resultar de uma variedade de condições maternas, incluindo sobrenutrição ou desnutrição, doenças metabólicas, estresse materno crônico induzido por infecções e inflamação, bem como hipercolesterolemia e tabagismo.<sup>61</sup>

A saúde materna era raramente considerada um fator confundidor nos estudos epidemiológicos do passado, mas investigações mais recentes sugeriram que o bem-estar materno tem impacto sobre o desenvolvimento fetal de modo profundo.<sup>61</sup> Doenças metabólicas comuns, como diabetes e hipercolesterolemia, ou fatores comportamentais, como tabagismo, induzem estresse materno crônico e inflamação, afetando, subsequentemente, o desenvolvimento fetal. Mais recentemente, os efeitos da supernutrição materna ou obesidade têm sido reconhecidos como fonte de programação fetal.<sup>61</sup>

Em adição ao ambiente, a exposição fetal à obesidade materna tem um papel significativo no risco de obesidade na infância. Mulheres obesas têm um risco aumentado para **complicações maternas**, incluindo diabetes tipo 2, pré-eclâmpsia e eventos tromboembólicos e para **complicações obstétricas**, como macrossomia fetal, natimorto, distocia de ombro, parto cesáreo e nascimento pré-termo.<sup>62</sup>

Diversos estudos observaram que o IMC materno pré-gestacional elevado e o ganho de peso excessivo durante a gestação são melhores preditores para SM e obesidade na prole na vida adulta do que o peso ao nascer (alto ou baixo) isoladamente.<sup>62</sup>

## MECANISMOS POTENCIAIS

Embora estudos epidemiológicos nos informem sobre associações entre ambiente precoce de vida e risco de doenças mais tarde, os mecanismos permanecem não totalmente esclarecidos. Como o risco varia entre os indivíduos, compreender os mecanismos poderia potencialmente facilitar o desenvolvimento de marcadores preditivos para risco de doença tardia no grupo de RN vulneráveis.<sup>28</sup>

Além dos mecanismos anteriormente descritos que favorecem o desenvolvimento de doenças metabólicas e cardiovasculares, outra possível explicação diz respeito ao **encurtamento dos telômeros**.



Telômeros são regiões de nucleotídeos repetitivos no fim das cromátides que funcionam para proteger a estabilidade genômica, prevenindo a deterioração ou a fusão dos cromossomas.

Comprimentos de telômeros variam entre indivíduos ao nascimento e ocorrem encurtamentos com cada ciclo mitótico e secundariamente a fatores ambientais durante a vida, como estresse oxidativo, o que pode favorecer as DCNT.<sup>28</sup>

Apesar de todas as células de um mesmo organismo possuírem o mesmo material genético, a expressão gênica é distinta nos diferentes tipos celulares e tecidos. A regulação desse processo é chamada de **epigenética**, que também pode mediar o desenvolvimento de doenças humanas. Mudanças epigenéticas compreendem outros mecanismos que podem mediar o *link* entre meio intrauterino e doença na vida adulta.<sup>62</sup>



## ATIVIDADE

9. Com relação aos distúrbios de crescimento físico, faça a distinção entre os termos *catch-up* e *catch-down*.

.....

.....

.....

.....

10. Explique a relação entre o ganho rápido de peso no início da vida e o futuro desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis em crianças pré-termo.

.....  
.....  
.....  
.....

11. No que se refere à SM, assinale **V** (verdadeiro) ou **F** (falso).

- ( ) Pode ser definida como um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovascular, usualmente relacionados à deposição central de gordura e à resistência insulínica.
- ( ) Há importante associação entre níveis de triglicerídeos, colesterol total ou lipoproteínas de alta densidade (HDL) e nascimento pré-termo ou RN de muito baixo peso ao nascer (<1.500g).
- ( ) O padrão de crescimento e a aquisição de gordura, em curto e longo prazos, é semelhante entre indivíduos pré-termo e a termo.
- ( ) A aterogênese pode começar precocemente na vida, e a presença de lesões, como infiltrações de lipídeos e proteoglicanos na túnica íntima dos vasos sanguíneos tem sido observada tão precocemente como no primeiro ano de vida.

Assinale a alternativa que apresenta a sequência correta.

- A) V – F – F – F.
- B) F – V – V – V.
- C) V – F – F – V.
- D) F – V – V – F.

*Resposta no final do artigo*

12. Sobre a obesidade e o nascimento pré-termo, considere as afirmativas a seguir.

- I É uma doença crônica e recorrente, de perspectiva terapêutica obscura e, em função disso, há mais de duas décadas, as pesquisas têm buscado a identificação de seus determinantes.
- II Em adição ao ambiente, a exposição fetal à obesidade materna tem um papel significativo no risco de obesidade na infância.
- III Embora a dislipidemia seja frequentemente associada com obesidade, estudos recentes têm encontrado que má nutrição intrauterina e/ou na vida precoce pode predispor o feto a desordens metabólicas, também levando a mudanças no perfil lipídico na infância.

Está(ão) correta(s):

- A) apenas a afirmativa I.
- B) apenas as afirmativas II e III.
- C) apenas a afirmativa II.
- D) todas as afirmativas.

*Resposta no final do artigo*

13. Cite duas alterações da função e da estrutura vasculares relacionadas ao nascimento pré-termo que podem resultar em aumento nos riscos de doença cardiovascular tardia.

.....  
 .....  
 .....  
 .....

14. Assinale **V** (verdadeiro) ou **F** (falso) no que diz respeito à saúde reprodutiva e à prematuridade.

- ( ) Doenças metabólicas comuns, como diabetes e hipercolesterolemia, ou fatores comportamentais, como tabagismo, induzem estresse materno crônico e inflamação, afetando, subseqüentemente, o desenvolvimento fetal.
- ( ) Diversos estudos observaram que o IMC materno pré-gestacional elevado e o ganho de peso excessivo durante a gestação são melhores preditores para SM e obesidade na prole na vida adulta do que o peso ao nascer (alto ou baixo) isolado.
- ( ) A exposição fetal à obesidade materna não representa um papel significativo no risco de obesidade na infância.
- ( ) O meio intrauterino é dramaticamente impactado por toda a saúde materna.

Assinale a alternativa que apresenta a sequência correta.

- A) V – V – F – V.
- B) V – F – V – V.
- C) V – F – F – V.
- D) V – V – F – F.

*Resposta no final do artigo*

15. Descreva o que são telômeros e qual a sua relação com prematuridade e desenvolvimento de doenças metabólicas e cardiovasculares.

.....  
 .....  
 .....  
 .....

---

## ■ CASO CLÍNICO



Gestante de 39 anos, primigesta, fumante de 10 cigarros por dia em média; apresentou hipertensão de difícil controle durante a gestação. Deu à luz a RN do sexo feminino com 30 semanas de idade gestacional, após rotura precoce de membranas amnióticas.

Entrou em trabalho de parto espontâneo e, após 4 horas de evolução, foi indicada cesariana em função do sofrimento fetal agudo. A criança nasceu com 850g, sem registro do comprimento, Apgar 7 e 10. Ficou internada por 40 dias para ganhar peso, tendo alta em boas condições, mas a mãe não sabe com qual peso.

Fez seguimento nos primeiros dois meses de vida no hospital e depois passou a frequentar o posto de saúde. A mãe não sabe referir a evolução do crescimento da criança depois da alta. No seguimento no posto de saúde, apresentou a seguinte evolução pondero-estatural (Tabela 1).

Tabela 1

EVOLUÇÃO PONDERO-ESTATURAL				
Idade cronológica (meses/dias)	Peso (g)	Comprimento (cm)	Idade corrigida (meses/dias)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )
2 meses 15 dias	2.100	44	0 (equivalente a 40 semanas de IG)	10,8
3 meses 15 dias	2.950	48	1	12,8
4 meses 15 dias	4.100	53	2	14,6
5 meses 15 dias	5.000	56	3	15,9
6 meses 15 dias	5.600	58	4	16,6
9 meses	6.900	66	6m 15 d	15,8
11 meses 15 dias	9.200	72,5	9	17,5
17 meses 15 dias	12.100	78	15	19,9
Idade cronológica	Peso (kg)	Estatuta (cm)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	
2 anos 6 meses	15	88	19,4	
3 anos	20	95	22,2	
3 anos 6 meses	22	100	22,0	
4 anos	25	106	22,2	
4 anos 6 meses	28	109	23,6	
5 anos	30	115	22,7	

Com base nos dados relacionados à RN do caso clínico, responda às questões a seguir.



## ATIVIDADE

---

16. Construa as curvas de crescimento dessa criança (peso, comprimento/altura e IMC).

17. Com base na história do pré-natal, quais as possíveis explicações para seu nascimento com 30 semanas de idade gestacional?

.....  
.....  
.....  
.....  
.....

*Resposta no final do artigo*

18. Como você classificaria essa criança em relação ao peso para a idade gestacional?

.....  
.....  
.....  
.....

*Resposta no final do artigo*

19. Quais informações da anamnese seriam importantes para entender a evolução pondero-estatural dessa RN de acordo com as curvas apresentadas?

.....  
.....  
.....  
.....

*Resposta no final do artigo*

20. O que você acha que pode justificar a evolução do crescimento e do estado nutricional?

.....

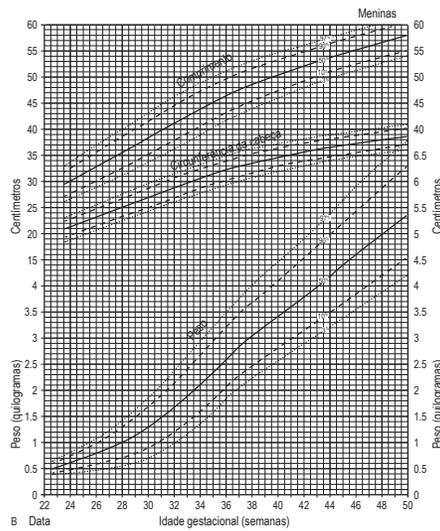
.....

.....

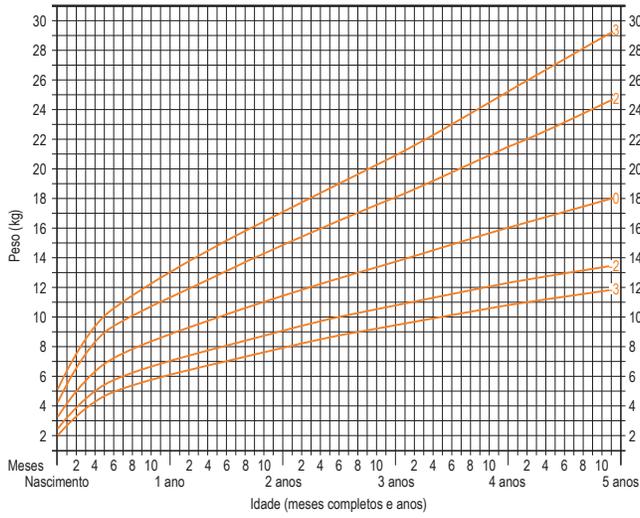
.....

*Resposta no final do artigo*

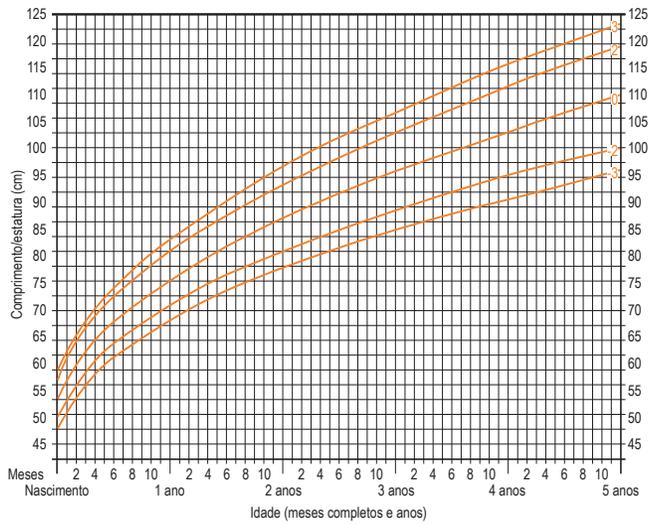
A seguir, são apresentados, nas Figuras 1 a 4, os gráficos da curva de RNPT, da curva peso por idade, da curva do comprimento/estatura por idade e do IMC para meninas.



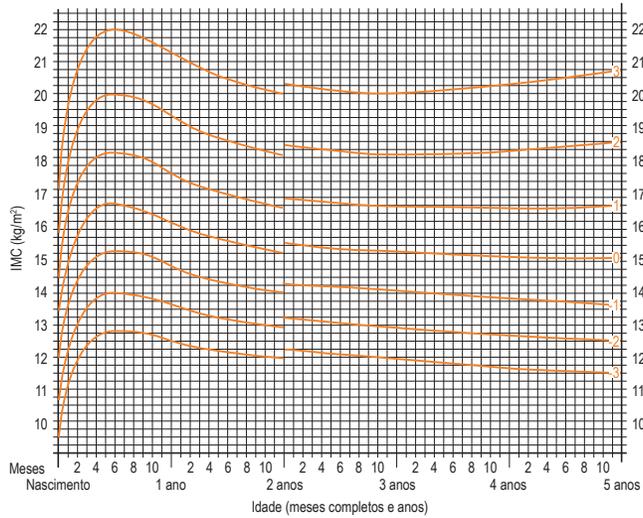
**Figura 1 – Curva de pré-termo para meninas.**  
**Fonte:** Fenton e Kim (2013).<sup>63</sup>



**Figura 2** – Curva do peso por idade para meninas.  
**Fonte:** Organização Mundial da Saúde (2006).<sup>64</sup>



**Figura 3** – Curva comprimento/estatura por idade para meninas (do nascimento aos 5 anos – escore-z).  
**Fonte:** Organização Mundial da Saúde (2006).<sup>64</sup>



**Figura 4 – IMC por idade para meninas.**  
 Fonte: Organização Mundial da Saúde (2006).<sup>64</sup>

## ■ CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora haja crescente evidência de que nascimento pré-termo seja associado a risco aumentado de DCNT, é difícil quantificar o grau de risco.<sup>28</sup> Apesar de o maior foco de prevenção das DCNT ainda ser o estilo de vida, aqueles que trabalham na área de DOHaD continuam advogando para o crescente reconhecimento do papel do ambiente de vida precoce mediando o risco de DCNT.<sup>28</sup>

As taxas de prematuridade têm aumentado em quase todos os países. Nascimento pré-termo representa um problema pré-natal significativo no mundo, não somente em termos de mortalidade associada, mas também com relação à morbidade a curto e longo prazos e a implicações financeiras para os sistemas de saúde.<sup>34</sup>



É importante distinguir os lactentes pré-termo dos de BP, porque eles apresentam vulnerabilidades clínicas únicas, estado de maturação e necessidades nutricionais que os predispõem a altas taxas de morbidade e alterações no desenvolvimento e na saúde em longo prazo. Entretanto, déficits nutricionais de lactentes pré-termo são muito específicos e frequentemente iatrogênicos.<sup>35</sup>

As origens das doenças metabólicas em adultos podem ser muito precoces; entretanto, a idade de início dos sintomas dessas doenças tem diminuído rapidamente. Por isso, torna-se cada vez mais necessário o envolvimento crítico dos pediatras não só na tentativa de buscar novas terapias, mas também na instituição de medidas precoces de prevenção de DCNT.

As sérias complicações da saúde pelo excesso de peso corporal sugerem que a ideia de prover recursos para prevenção primária em crianças é vantajosa, por isso os anos pré-escolares têm sido identificados como um período crucial para intervenções eficazes.

Assim, a prevenção de DCNT deveria ser enfocada não apenas em mudanças no estilo de vida dos adultos, mas também em intervenções mais precoces que melhorassem as condições sociais e

ambientais durante o pré-natal e que favorecessem a alimentação adequada desde o nascimento e durante os primeiros anos de vida, principalmente nas crianças pré-termo, com baixo peso e/ou RCIU, pois essas condições parecem ser determinantes das alterações metabólicas futuras.

## ■ RESPOSTAS ÀS ATIVIDADES E COMENTÁRIOS

### Atividade 1

Resposta: **D**

Comentário: Nascimento pré-termo é aquele que ocorre antes de 37 semanas completas de gestação, que pode ser subdividido em moderadamente pré-termo ou pré-termo tardio: 33 a 36 semanas, muito pré-termo ou pré-termo precoce: <32 semanas e pré-termo extremo: <28 semanas.

### Atividade 3

Resposta: **A**

Comentário: Os autores concluem que há uma clara evidência de aumento das taxas de nascimento pré-termo no país, não confirmada por dados do SINASC, que mostra taxas mais baixas do que os estudos.

### Atividade 5

Resposta: **D**

Comentário: Todas as afirmativas estão corretas em relação à DOHaD.

### Atividade 6

Resposta: **C**

Comentário: Um dos mecanismos pelos quais as adaptações que ocorrem na programação fetal para adaptação ao meio intrauterino adverso, que futuramente pode favorecer desadaptação ao meio extrauterino contrastante e acarretar doenças, é o mecanismo epigenético, que envolve alterações reversíveis e herdáveis do genoma, sem modificações na estrutura do DNA; portanto, não relacionado a mutações.

### Atividade 7

Resposta: **B**

Comentário: O termo epigenética refere-se a todas as mudanças reversíveis e herdáveis no genoma funcional que não alteram a sequência de nucleotídeos do DNA. Fenótipo poupador e programação são hipóteses que explicam a origem precoce das doenças crônicas não transmissíveis, como parte do conceito da origem desenvolvimentista da saúde e da doença, que descreve como períodos críticos de vulnerabilidade a influências ambientais que se estendem além do período fetal.

### Atividade 11

Resposta: **C**

Comentário: Estudos mostram que não há associação significativa entre níveis de triglicerídeos, colesterol total ou lipoproteínas de alta densidade (HDL) e nascimento pré-termo ou RN de muito baixo peso ao nascer (<1.500g). O padrão de crescimento e a aquisição de gordura, em curto e longo prazos, podem diferir entre indivíduos pré-termo e a termo.

### Atividade 12

Resposta: **D**

Comentário: Todas as afirmativas estão corretas sobre a obesidade e o nascimento pré-termo.

Atividade **14**

Resposta: **A**

Comentário: Em adição ao ambiente, a exposição fetal à obesidade materna tem um papel significativo no risco de obesidade na infância. Mulheres obesas têm risco aumentado para complicações maternas, incluindo diabetes tipo 2, pré-eclâmpsia e eventos tromboembólicos, e complicações obstétricas, como macrosomia fetal, natimorto, distopia de ombro, parto cesáreo e nascimento pré-termo.

Atividade **17**

Comentário: Uma possível explicação para essa criança ter nascido com idade gestacional de 30 semanas é mãe com comorbidades na gestação que podem favorecer o parto pré-termo (fumante, com hipertensão arterial de difícil controle e com rotura precoce de membranas amnióticas).

Atividade **18**

Comentário: Em relação ao peso da criança para sua idade gestacional, ela é RNPT PIG e está abaixo do percentil 10 da curva de peso para idade gestacional.

Atividade **19**

Comentário: Seria importante conhecer sua evolução durante a internação, o tipo de alimentação oferecida, se foi amamentada e por quanto tempo, qual foi a alimentação oferecida no desmame (tipo e quantidade de leite, oferta de outros alimentos), padrão de crescimento durante os dois primeiros anos de vida, seu nível socioeconômico e qualidade dos cuidados recebidos pela criança.

Atividade **20**

Comentário: Essa criança, além de ter nascida pré-termo, parece ter sofrido RCIU, o que pode ter alterado a estrutura e as funções de seus órgãos, predispondo a ganho excessivo de peso no início da vida, principalmente se recebeu alimentação inadequada nessa fase. Posteriormente, houve aceleração do ganho de altura, estimulado pela aceleração da maturação que ocorre em crianças com excesso de peso. As condições ambientais devem ter favorecido a manutenção do ganho de peso excessivo, levando a criança a apresentar excesso de peso a partir do segundo ano de vida.

## ■ REFERÊNCIAS

1. Barros FC, Victora CG, Matijasevich A, Santos IS, Horta BL, Silveira MF, et al. Preterm births, low birth weight, and intrauterine growth restriction in three birth cohorts in Southern Brazil: 1982, 1993 and 2004. *Cad Saúde Pública*. 2008;24:S390-8.
2. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1977;56:247-53.
3. Joseph KS, Kramer MS, Marcoux S, Ohlsson A, Wen SW, Allen A, et al. Determinants of preterm birth rates in Canada from 1981 through 1983 and from 1992 through 1994. *N Engl J Med*. 1998;339:1434-9.
4. Joseph KS, Demissie K, Kramer MS. Obstetric intervention, stillbirth, and preterm birth. *Semin Perinatol*.

- 2002;26:250-9.
5. Gravett MG, Rubens CE, Nunes TM; GAPPS Review Group. Global report on preterm birth and stillbirth (2 of 7): discovery science. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2010;10:S2.
  6. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ*. 2010;88:1-8.
  7. Vogel JP, Lee ACC, Souza JP. Maternal morbidity and preterm birth in 22 low- and middle-income countries: a secondary analysis of the WHO Global Survey dataset. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2014;14:56.
  8. Behrman RE, Butler AS. Introduction. In: Behrman RE, Butler AS, editors. *Preterm births: causes, consequences and prevention*. Washington: The National Academies Press; 2007. p. 31-52.
  9. Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. *Lancet*. 2002;360:1489-97.
  10. Lawn JE, Gravett MG, Nunes TM, Rubens CE, Stanton C; GAPPS Review Group. Global report on preterm birth and stillbirth (1 of 7): definitions, description of the burden and opportunities to improve data. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2010;10:S1.
  11. Silveira MF, Santos IS, Barros AJD, Matijasevich A, Barros FC, Victora CG. Aumento da prematuridade no Brasil: uma revisão de estudos de base populacional. *Rev Saúde Pública*. 2008;42:957-64.
  12. Barker DJP. *Mothers, babies and health in later life*. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1998.
  13. Silveira PP, Portella AK, Goldani MZ, Barbieri MA. Origens desenvolvimentistas da saúde e da doença (DOHaD). *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83:494-504.
  14. Abitbol C, Rodriguez M. The long-term renal and cardiovascular consequences of prematurity. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8:265-74.
  15. Batty GD, Alves JG, Correia J, Lawlor DA. Examining life-course influences on chronic disease: the importance of birth cohort studies from low- and middle income countries. An overview. *Braz J Med Biol Res*. 2007;40:1277-86.
  16. Barros FC, Victora CG, Barros AJ, Santos IS, Albernaz E, Matijasevich A, et al. The challenge of reducing neonatal mortality in middle-income countries: findings from three Brazilian birth cohorts in 1982, 1993, and 2004. *Lancet*. 2005;365:847-54.
  17. Barbieri MA, Bettiol H, Silva AA, Cardoso VC, Simões VMF, Gutierrez MRP, et al. Health in early adulthood: the contribution of the 1978/79 Ribeirão Preto birth cohort. *Braz J Med Biol Res*. 2006;39:1041-55.
  18. Cardoso VC, Simões VMF, Barbieri MA, Silva AAM, Bettiol H, Alves MT, et al. Profile of three Brazilian birth cohort studies in Ribeirão Preto, SP and São Luís, MA. *Braz J Med Biol Res*. 2007;40:1165-76.
  19. Silva AAM, Coimbra LC, Silva RA, Alves MT, Lamy Filho F, Lamy ZC, et al. Perinatal health and mother-child health care in the municipality of São Luís, Maranhão, Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2001;17:1413-23.
  20. Del Ciampo IRL, Bettiol H. Doenças do adulto com origem na infância. In: Ricco RG, Del Ciampo LA, Almeida CAN. *Puericultura: princípios e práticas*. 2. ed. São Paulo: Atheneu; 2008. p. 7-11.
  21. Hales CN, Barker CJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*. 1992;35:595-601.

22. Portha B, Fournier A, Kioon MD, Mezger V, Movassat J. Early environmental factors, alteration of epigenetic marks and metabolic disease susceptibility. *Biochimie*. 2014;97:1-15.
23. Burris HH, Rifas-Shiman SL, Baccarelli A, Tarantini L, Boeke CE, Kleinman K, et al. Associations of LINE-1 DNA Methylation with Preterm Birth in a Prospective Cohort Study. *J Dev Orig Health Dis*. 2012;3:173-81.
24. Kantake M, Yoshitake H, Ishikawa H, Araki Y, Shimizu T. Postnatal epigenetic modification of glucocorticoid receptor gene in preterm infants: a prospective cohort study. *BMJ Open*. 2014;4:e005318.
25. Bogin B. *Patterns of Human Growth*. Cambridge: Cambridge University Press; 1999.
26. Tanner JM. Catch-up growth in man. *Br Med Bull*. 1981;37:233-8.
27. Boersma B, Wit JM. Catch up growth. *Endocr Rev*. 1997;18:646-61.
28. Bayman E, Drake AJ, Piyasena C. Prematurity and programming of cardiovascular disease risk: a future challenge for public health? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014;99:F510-4.
29. Rugolo LM. Growth and developmental outcomes of the extremely preterm infant. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81:S101-10.
30. Kramer MS, Séguin L, Lydon J, Goulet L. Socio-economic disparities in pregnancy outcome: why do the poor fare so poorly? *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2000;14:194-210.
31. Calkins K, Devaskar SU. Fetal Origins of Adult Disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2011;41:158-76.
32. Batista RFL, Silva AAM, Barbieri MA, Simões VMF, Bettiol H. Factors associated with height catch-up and catch-down growth among schoolchildren. *PLoS ONE*. 2012;7:e32903.
33. Haeffner LSB, Barbieri MA, Rona RJ, Bettiol H, Silva AAM. The relative strength of weight and length at birth in contrast to social factors as determinants of height at 18 years in Brazil. *Ann Hum Biol*. 2002;29:627-40.
34. Roggero P, Gianni ML, Garbarino F, Mosca F. Consequences of prematurity on adult morbidities. *Eur J Intern Med*. 2013;24:624-6
35. Lapillone A, Griffin J. Feeding preterm infants today for later metabolic and cardiovascular outcomes. *J Pediatr*. 2013;162:S7-16.
36. Bettiol H, Sabbag Filho D, Haeffner LSB, Barbieri MA, Silva AAM, Portela A, et al. Do intrauterine growth restriction and overweight at primary school age increase the risk of elevated body mass index in young adults? *Braz J Med Biol Res*. 2007;40:1237-43.
37. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006;23:469-80.
38. Alves JFR, Britto RPA, Ferreira HS, Sawaya AL, Florêncio TMM. Evolution of the biochemical profile of children treated or undergoing treatment for moderate or severe stunting: consequences of metabolic programming? *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90:356-62.
39. Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Sociedade Brasileira de Diabetes, Associação Brasileira para Estudos da

- Obesidade. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. Hipertensão. Rev Soc Bras Hipert. 2004;7:127-59.
40. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002;288:2709-16.
  41. Wang G, Divall S, Radovick S, Paige D, Ning Y, Chen Z, et al. Preterm Birth and Random Plasma Insulin Levels at Birth and in Early Childhood. *JAMA*. 2014;311:587-96.
  42. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report Geneva: WHO; 1997.
  43. Kramer MS, Barr RG, Leduc DG, Boisjoly C, Pless IB. Infant determinants of childhood weight and adiposity. *J Pediatr*. 1985;107:104-7.
  44. Coleman DL. Obese and diabetes: two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. *Diabetologia*. 1978;14:141-8.
  45. Barbieri MA, Portella AK, Silveira PP, Bettiol H, Agranonik M, Silva AAM, et al. Severe intrauterine growth restriction is associated with higher spontaneous carbohydrate intake in young women. *Pediatric Research*. 2009;65:215-20.
  46. Amigo H, Bustos P, Alvarado ME, Barbieri M, Bettiol H, Silva AA, et al. Size at birth and lipoprotein concentrations in adulthood: two prospective studies in Latin American cities. *Epidemiol Community Health*. 2010;64:855-9.
  47. Abitbol CL, Rodriguez MM. The long-term renal and cardiovascular consequences of prematurity. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8:265-74.
  48. Cardoso VC, Meritano J, Silva AA, Bettiol H, Barbieri MA, Grandi C. Size at birth and blood pressure in young adults: findings from a Brazilian birth cohort study. *Rev Saúde Pública*. 2012;46:978-87.
  49. Ibañez L, Potau N, Francois I, Zegher F. Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:3558-62.
  50. Ibañez L, Jimenez R, Zegher F. Early puberty-menarche after precocious pubarche: relation to prenatal growth. *Pediatrics*. 2006;117:117-21.
  51. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2010;16:347-63.
  52. Elting MW, Korsen TJM, Bezemer PD, Schoemaker J. Prevalence of diabetes mellitus, hypertension and cardiac complaints in a follow-up study of a Dutch PCOS population. *Hum Reprod*. 2001;16:556-60.
  53. Cussons AJ, Stuckey BG, Watts GF. Cardiovascular disease in the polycystic ovary syndrome: new insights and perspectives. *Atherosclerosis*. 2006;185:227-39.
  54. Galluzzo A, Amato MC, Giordano C. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome. *Nutr Metab Diseases*. 2008;18:511-18.
  55. Melo AS, Vieira CS, Barbieri MA, Rosa-e-Silva AC, Silva AA, Cardoso VC, et al. High prevalence of polycystic ovary syndrome in women born small for gestational age. *Hum Reprod*. 2010;25:2124-31.

56. Melo AS, Bettiol H, Silva AAM, Rosa-e-Silva ACJS, Cardoso VC, Reis RM, et al. Small for gestational age babies are not related to changes in markers of adipose tissue dysfunction during reproductive age. *Early Human Dev.* 2014;90:231-5.
57. Fowden AL, Hill DJ. Intra-uterine programming of the endocrine pancreas. *Br Med Bull.* 2001;60:123-42.
58. Fowden AL, Szemere J, Hughes P, Gilmour RS, Forhead AJ. The effects of cortisol on the growth rate of the sheep fetus during late gestation. *J Endocrinol.* 1996;151:97-105.
59. Ward JW, Wooding FB, Fowden AL. The effects of cortisol on the binucleate cell population in the ovine placenta during late gestation. *Placenta.* 2002;23:451-8.
60. Fowden AL, Forhead AJ. Endocrine mechanisms of intrauterine programming. *Reproduction.* 2004;127:515-26.
61. Rogers LK, Velten M. Maternal inflammation, growth retardation, and preterm birth: Insights into adult cardiovascular disease. *Life Sci.* 2011;89:417-21.
62. Ryckman KK, Borowski KS, Parikh NI, Saftlas AF. Pregnancy Complications and the Risk of Metabolic Syndrome for the Offspring. *Curr Cardiovasc Risk Rep.* 2013;7:217-23.
63. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatrics.* 2013;13:59.
64. Organização Mundial da Saúde. Curvas de Crescimento da Organização Mundial da Saúde – OMS [internet]. Brasília: Departamento de Atenção Básica; 2006 [acesso em 2014 dez. 18]. Disponível em: [http://dab.saude.gov.br/portaldab/ape\\_vigilancia\\_alimentar.php?conteudo=curvas\\_de\\_crescimento](http://dab.saude.gov.br/portaldab/ape_vigilancia_alimentar.php?conteudo=curvas_de_crescimento).

### Como citar este documento

Cardoso VC, Bettiol H. Consequências metabólicas tardias da prematuridade. In: Sociedade Brasileira de Pediatria; Procianoy RS, Leone CR, organizadores. PRORN Programa de Atualização em Neonatologia: Ciclo 12. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2015. p. 9-58. (Sistema de Educação Continuada a Distância, v. 2).