



## EDITORIAL

### Metabolic outcomes in very low birthweight and preterm infants in later life ☆,☆☆



### Desfechos metabólicos posteriores em recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer e pré-termos

Nicholas D. Embleton <sup>a,\*</sup> e Claire Wood <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Newcastle University, Institute of Health and Society, Newcastle upon Tyne, Reino Unido

<sup>b</sup> Newcastle University, Institute of Genetic Medicine, Newcastle upon Tyne, Reino Unido

A sobrevida dos neonatos com muito baixo peso ao nascer (MBPN) aumentou drasticamente nas últimas duas décadas. Isso mudou o objetivo do cuidado neonatal com foco puramente na sobrevida de curto prazo para passar a considerar os impactos do nascimento prematuro ao longo da vida.<sup>1</sup> Os neonatologistas devem, obviamente, continuar a fortalecer seus esforços para reduzir as principais morbidades neonatais, como enterocolite necrosante, sepse e doença pulmonar crônica, porém agora devem considerar o impacto da nutrição e de outras intervenções durante o curso da vida. Há dados sólidos para mostrar que a melhoria nos resultados neurocognitivos está associada à maior ingestão de nutrientes no início da vida. Contudo, a disciplina emergente Origens Desenvolvimentistas da Saúde e da Doença (DOHaD) aumentou a conscientização das associações entre a maior ingestão de nutrientes e o crescimento mais rápido

no início da vida e os piores resultados metabólicos de longo prazo, como doença cardiovascular e diabetes tipo 2.<sup>2,3</sup> Esse risco parece especialmente alto naqueles que nascem com restrição de crescimento intrauterino (RCIU), porém o impacto independente da prematuridade não foi bem estudado.<sup>4</sup> O trabalho de Heidemann et al.<sup>5</sup> é importante, pois ele destaca os efeitos metabólicos negativos que poderão estar presentes no início da infância nos prematuros e pede que os médicos considerem etapas práticas que podem ser feitas para reduzir suas consequências mais tarde na vida.

O estudo transversal de Heidemann incluiu neonatos prematuros com MBPN recrutados de um único centro terciário no Brasil, que foram acompanhados em uma clínica ambulatorial bem organizada, e explorou a relação das exposições neonatais precoces nos sintomas semelhantes à síndrome metabólica (SSSM) mais tarde na vida. Definir “síndrome metabólica” na infância é algo desafiador e há poucos estudos comparáveis; além disso, não há padrões ou definições pactuadas que possibilitem um diagnóstico abrangente e praticamente não há dados longitudinais. Usar uma definição válida e prática da síndrome metabólica é, portanto, desafiador, porém muitos estudos exploraram a resistência à insulina no contexto das DOHaD.<sup>6</sup> Heidemann et al. usaram uma definição semelhante à desenvolvida para descrever um fenótipo metabólico anormal em adolescentes,<sup>7</sup> porém

DOI se refere ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2018.06.002>

☆ Como citar este artigo: Embleton ND, Wood C. Metabolic outcomes in very low birthweight and preterm infants in later life. J Pediatr (Rio J). 2019;95:260–3.

☆☆ Ver artigo de Heidemann et al. nas páginas 291–7.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [Nicholas.embleton@ncl.ac.uk](mailto:Nicholas.embleton@ncl.ac.uk) (N.D. Embleton).

ainda precisa ser determinado se essa definição de fato se mostrará um marcador válido e sólido de resultados posteriores quando aplicados na infância.

Estudos de acompanhamento de crianças prematuras são notoriamente difíceis e até mesmo as coortes internacionais bem reconhecidas são prejudicadas por importantes perdas com o passar do tempo.<sup>8</sup> No estudo de Heidemann, as crianças que comparecem no mínimo a três visitas de acompanhamento foram elegíveis para inclusão. Contudo, é importante considerar a possibilidade de que aqueles que foram acompanhados com frequência possam não representar aqueles que não compareceram com frequência às visitas ou, ainda pior, aqueles que nem sequer compareceram. Os dados de outras configurações sugerem que aqueles com risco mais elevado de morbidades podem, às vezes, ser os mais difíceis de acompanhar.<sup>9</sup> As famílias de históricos menos afluentes podem ter dificuldades com os custos de transporte até as clínicas ou os custos das folgas no trabalho e podem viver em ambientes com menor acesso à prática de exercícios e oportunidades de atividade física. Essas crianças também podem ter diferentes históricos de amamentação ou terem sido alimentadas com dietas subótimas no início da infância. Ajustar esses fatores em estudos observacionais é extremamente complexo e até mesmo determinar se eles se encontram no caminho causal para os SSSMs é desafiador com o uso de modelos de coorte observacionais.

O estudo registrou várias variáveis neonatais, inclusive exposições nutricionais, como o uso de aminoácidos na nutrição parenteral (NP) nas primeiras 24 horas de vida. Os benefícios e os riscos da NP precoce continuam incertos, apesar de a maior parte das UTINs agora a considerar algo de rotina.<sup>10</sup> Não houve comprovação de que a exposição precoce à NP aumentou o risco tardio de SSSM, porém a coleta e a análise de dados não conseguiram contabilizar a ingestão real de macronutrientes da NP ou a ingestão enteral posterior enquanto na unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN). Os dados dos nascidos a termo mostram que o aumento da ingestão de proteína dietética, mais frequentemente por meio do consumo de fórmula infantil (que tem concentrações de proteína mais elevadas do que o leite materno), está associado a um risco mais elevado de obesidade mais tarde.<sup>11</sup> Os dados preliminares sugerem que o efeito provavelmente será mediado por meio do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) e por outras vias endócrinas. É incerto se há efeitos adversos de longo prazo semelhantes à ML em neonatos com MBPN. Contudo, isso precisa ser considerado, juntamente com os dados que mostram que os níveis de IGF-1 em neonatos com MBPN são frequentemente muito menores do que as referências fetais e que os baixos níveis podem por si só prejudicar o crescimento ideal do cérebro.<sup>12</sup> Portanto, é possível que uma estratégia de alimentação na UTIN que aprimore os níveis do IGF-1 e, portanto, o desenvolvimento cerebral também possa aumentar os riscos de obesidade mais tarde.

Heidemann et al.<sup>5</sup> também exploraram o estado de amamentação aos seis meses e a ocorrência de SSSM, porém não conseguiram demonstrar associação. Os dados de outras configurações demonstram que o estado de amamentação é um importante modulador da saúde metabólica mais tarde e mostra que os neonatos que foram amamentados apresentaram menor pressão

arterial e melhor saúde óssea na mais tarde na vida.<sup>13,14</sup> O leite materno mostra um efeito dose-resposta nesses estudos, com comprovação de que mesmo alguns meses de amamentação podem ser benéficos para os resultados neurocognitivos e para a saúde metabólica. O leite materno pode, portanto, ser importante mesmo quando não é exclusivo e mesmo que não continuar a ser fornecido até os seis meses, conforme recomendado pela OMS e outras organizações. Poucas mães de neonatos prematuros conseguem manter a amamentação por períodos de tempo prolongados: no estudo de Heidemann < 15% de neonatos foram exclusivamente amamentados aos seis meses de idade corrigida.

Determinar o impacto da prematuridade em si, em vez de os eventos que levam ao parto prematuro, é praticamente impossível. O nascimento prematuro é frequentemente o resultado final de uma gravidez comprometida. As mães dos neonatos neste estudo podem ter tido complicações antes da gravidez, como hipertensão, obesidade ou diabetes. Por outro lado, elas podem ter desenvolvido complicações metabólicas ou outras complicações durante a gravidez, inclusive diabetes gestacional e disfunção placentária, que predisuseram o trabalho de parto precoce ou foram graves o suficiente para justificar o parto eletivo por cesárea. Outros neonatos prematuros podem ter sido fetos relativamente saudáveis e nascidos por parto normal, porém podem ter nascido prematuramente devido a outra complicação, como incompetência cervical ou outros fatores que levam ao parto prematuro espontâneo. É impossível determinar se os SSSMs observados são reflexos das exposições dentro do útero ou simplesmente uma consequência da vida precoce fora do útero. No estudo, mais de 40% dos neonatos eram pequenos para a idade gestacional (PIG). Neste estudo, é difícil determinar se o fator PIG é uma indicação de que os neonatos apresentaram RCIU. É importante lembrar que é possível que um neonato tenha RCIU e ainda nasça com percentil > 10.<sup>15</sup> É difícil determinar se os efeitos observados neste estudo são devidos principalmente à prematuridade ou à RCIU.

A prevalência de SSSMs neste estudo foi alarmantemente alta e > 75% dos neonatos apresentaram pelo menos uma medida anormal, apesar de os autores reconhecerem que a prevalência real de metabolismo anormal pode ser menor. Independentemente, isso parece substancialmente maior do que pelo menos outro estudo brasileiro contemporâneo.<sup>16</sup> Cerca de 25-30% dos neonatos no estudo de Heidemann parecem apresentar alguma comprovação de perfis lipídicos anormais, porém há alguns dados comparáveis e é difícil saber se essas anormalidades permanecerão mais tarde na vida. Há muitos dados que mostram que as taxas de obesidade infantil têm aumentado em todo o mundo, atingem níveis epidêmicos em alguns países. Neste estudo, quase 20% dos neonatos foram classificados como acima do peso e obesos. Similarmente aos perfis lipídicos, é difícil saber como a obesidade na infância pode refletir medidas de obesidade mais tarde na vida, porém há dados observacionais consideráveis que mostram que as crianças obesas são muito mais propensas a se tornar obesas na vida adulta. Isso pode refletir a "continuidade" da obesidade ao longo da vida ou simplesmente refletir o fato de que os fatores socio-demográficos associados à obesidade na infância também provavelmente estão presentes mais tarde na vida.

Talvez o mais preocupante seja a alta prevalência de hipertensão: 57,5% dos neonatos apresentaram pressão arterial elevada e os diagnosticados com leucomalácia periventricular corriam risco ainda maior (RC 2,34). Esses achados estão de acordo com a literatura existente, que mostra aumento dos riscos de hipertensão em adultos jovens prematuros.<sup>17,18</sup> A pressão arterial também parece “continuar” fortemente mais tarde na vida em comparação com outras medidas de SSSMS<sup>19</sup> e gera a possibilidade de que pequenas diferenças no início da infância resultem em grandes diferenças mais tarde na vida. Na grande coorte sueca Express de neonatos extremamente prematuros, a pressão sanguínea aos seis anos estava dentro dos níveis normais, apesar de ligeiramente acima dos pares nascidos a termo.<sup>20</sup> O estudo Express mostrou que não houve fortes associações com as variáveis perinatais, porém a pressão sanguínea foi associada à gestação e ao IMC. Curiosamente, eles mostraram efeitos semelhantes aos 2,5 anos, semelhante à idade estudada por Heidemann et al.<sup>5</sup> No estudo Express, a ecocardiografia detalhada mostrou um fenótipo cardíaco único caracterizado por um ventrículo esquerdo menor com funções sistólica e diastólica alteradas em crianças da mesma idade nascidas a termo.<sup>21</sup> A hipertensão pode não somente ser um indicador de “síndrome metabólica” em si, mas refletir diferenças no início da vida que mudam permanentemente a estrutura cardíaca devido ao fato de que o débito cardíaco de neonatos prematuros não precisa estar diretamente relacionado à placenta.

São vários os mecanismos pelos quais o início da vida dos neonatos com MBPN pode programar resultados metabólicos mais tarde. Estudos em animais demonstraram vários possíveis mecanismos como reduções no tamanho do órgão (por exemplo, redução do número inicial de néfrons ou do crescimento), pontos de referência endócrinos alterados, metilação do DNA ou outras alterações epigenéticas e alterações permanentes na microbioma intestinal.<sup>22-24</sup> Sem saber a contribuição relativa que cada um desses mecanismos pode desempenhar, é difícil saber como podemos reduzir ou prevenir, da melhor forma, essas complicações mais tarde na vida. Também é possível que haja uma causalidade reversa: talvez os neonatos que desenvolvem hipertensão ou obesidade mais tarde foram aqueles que melhor conseguiram superar os desafios do parto muito prematuro?

Então, quais as mensagens práticas para os médicos neste estudo? É tentador sugerir que devemos sempre medir a pressão arterial ou fazer uma ecocardiografia nas clínicas de acompanhamento, porém o que faríamos com os achados, e isso simplesmente não geraria ansiedade nos pais? Não há comprovação atual de que a intervenção medicamentosa precoce é benéfica, porém, talvez, as crianças prematuras devam manter um “acompanhamento de rotina” quando se tornarem adultos? Mas quem prestaria esse serviço e os adolescentes e jovens adultos compareceriam? Parece não haver mal em dar orientação sobre estilo de vida saudável com relação à dieta, ao crescimento e à prática de exercício físico e, de fato, outros estudos de acompanhamento em crianças prematuras mostraram que os padrões de crescimento após a infância eram preditores muito mais fortes de metabolismo anormal no início da adolescência do que o crescimento e a nutrição dos neonatos na UTIN.<sup>4</sup> Contudo,

é difícil dar uma orientação clara sobre as intervenções no período na UTIN sem mais dados: a restrição do crescimento de recuperação ou a ingestão de nutrientes em um estágio essencial do desenvolvimento pode fazer mais mal do que bem. Até lá, os médicos devem “andar na corda bamba” com relação ao aprimoramento dos resultados de sobrevivência e cerebrais com boa nutrição (e principalmente o próprio leite materno da mãe) no início da vida, ao mesmo tempo em que se espera que isso não afete adversamente os resultados metabólicos mais tarde.

## Conflitos de interesse

O Dr. Embleton declara que recebeu financiamento do Instituto Nacional de Pesquisa em Saúde (NIHR) da Inglaterra e dos fabricantes comerciais de fórmula infantil para fazer a pesquisa nos neonatos prematuros, porém não tem conflito financeiro específico ou outros. O Dr. Wood declara não haver conflitos.

## Referências

- Embleton ND. Early nutrition and later outcomes in preterm infants. In: Shamir R, Turck D, Phillip M, editors. *Nutrition and growth*. World Rev Nutr Diet, 106. Basel: Karger; 2013. p. 26–32.
- Singhal A, Kennedy K, Lanigan J, Fewtrell M, Cole TJ, Stephenson T, et al. Nutrition in infancy and long-term risk of obesity: evidence from 2 randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2010;92:1133–44.
- Kajantie E, Osmond C, Barker DJ, Eriksson JG. Preterm birth—a risk factor for type 2 diabetes? The Helsinki birth cohort study. *Diabetes Care*. 2010;33:2623–5.
- Embleton ND, Korada M, Wood CL, Pearce MS, Swamy R, Cheetham TD. Catch-up growth and metabolic outcomes in adolescents born preterm. *Arch Dis Child*. 2016;101:1026–31.
- Heidemann LA, Procianny RS, Silveira RC. Prevalence of metabolic syndrome-like in the follow-up of very low birth weight preterm infants and associated factors. *J Pediatr (Rio J)*. 2019;95:291–7.
- Tinnion R, Gillone J, Cheetham T, Embleton N. Preterm birth and subsequent insulin sensitivity: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2014;99:362–8.
- Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157:821–7.
- Johnson S, Strauss V, Gilmore C, Jaekel J, Marlow N, Wolke D. Learning disabilities among extremely preterm children without neurosensory impairment: comorbidity, neuropsychological profiles and scholastic outcomes. *Early Hum Dev*. 2016;103:69–75.
- Tin W, Fritz S, Wariyar U, Hey E. Outcome of very preterm birth: children reviewed with ease at 2 years differ from those followed up with difficulty. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998;79:F83–7.
- Embleton ND, Morgan C, King C. Balancing the risks and benefits of parental nutrition for preterm infants: can we define the optimal composition? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100:F72–5.
- Koletzko B, Demmelmair H, Grote V, Prell C, Weber M. High protein intake in young children and increased weight gain and obesity risk 1. *Am J Clin Nutr*. 2016;103:303–4.
- Hellström A, Ley D, Hansen-Pupp I, Hallberg B, Löfqvist C, van Marter L, et al. Insulin-like growth factor 1 has multisystem

- effects on foetal and preterm infant development. *Acta Paediatr.* 2016;105:576–86.
13. Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M, Deanfield J, Lucas A. Is slower early growth beneficial for long-term cardiovascular health? *Circulation.* 2004;109:1108–13.
  14. Fewtrell MS. Does early nutrition program later bone health in preterm infants? *Am J Clin Nutr.* 2011;94:1870S–3S.
  15. Beune IM, Bloomfield FH, Ganzevoort W, Embleton ND, Rozance PJ, van Wassenaer-Leemhuis AG, et al. Consensus based definition of growth restriction in the newborn. *J Pediatr.* 2018;196:71–76.e1.
  16. Rodrigues LG, Pombo N, Koifman S. Prevalence of metabolic changes in children and adolescents: a systematic review. *Rev Paul Pediatr.* 2011;29:277–88.
  17. Rotteveel J, van Weissenbruch MM, Twisk JW, Delemarre-Van de Waal HA. Infant and childhood growth patterns, insulin sensitivity, and blood pressure in prematurely born young adults. *Pediatrics.* 2008;122:313–21.
  18. Parkinson JR, Hyde MJ, Gale C, Santhakumaran S, Modi N. Preterm birth and the metabolic syndrome in adult life: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics.* 2013;131:e1240–63.
  19. Chen X, Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis. *Circulation.* 2008;117:3171–80.
  20. Edstedt Bonamy A, Mohlkert L, Hallberg J, Liuba P, Fellman V, Domellöf M, et al. Blood pressure in 6-year-old children born extremely preterm. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e005858.
  21. Mohlkert LA, Hallberg J, Broberg O, Rydberg A, Halvorsen CP, Liuba P, et al. The preterm heart in childhood: left ventricular structure, geometry, and function assessed by echocardiography in 6-year-old survivors of periviable births. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e007742.
  22. Parkinson JR, Hyde MJ, Modi N. The search for biomarkers of long-term outcome after preterm birth. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2016;84:71–80.
  23. Groom A, Potter C, Swan DC, Fatemifar G, Evans DM, Ring SM, et al. Postnatal growth and DNA methylation are associated with differential gene expression of the TACSTD2 gene and childhood fat mass. *Diabetes.* 2012;61:391–400.
  24. Stewart CJ, Skeath T, Nelson A, Fernstad SJ, Marrs EC, Perry JD, et al. Preterm gut microbiota and metabolome following discharge from intensive care. *Sci Rep.* 2015;5:17141.