

SAÚDE PERINATAL E MEDICINA TRANSLACIONAL

José Luiz Figueiredo¹, Claudio Vinegoni², Luiz Carlos de Abreu³

Durante a vida fetal, os tecidos e órgãos do corpo passam por um período crítico de desenvolvimento, que coincide com o período de rápida divisão celular. Frente à falta de nutrientes e à hipóxia, a primeira adaptação fetal, é a diminuição da taxa de divisão celular, que ocorre tanto pelo efeito direto da desnutrição celular quanto pela alteração hormonal e dos fatores de crescimento¹. Uma redução no número de células e alterações na estrutura e funcionamento de órgãos, bem como as alterações permanentes na metilação do DNA e da expressão genética, têm também sido considerados como mecanismos moleculares responsáveis pela programação fetal¹.

Por outro lado, observações epidemiológicas levaram à hipótese de que o risco de desenvolver algumas doenças crônicas, não transmissíveis na idade adulta, é influenciado não só por fatores genéticos e estilo de vida adulto, mas também por fatores ambientais que atuam no início da vida². Os processos ambientais que influenciam a propensão à doença na idade adulta parece ter início nas fases periconceptual, fetal e infantil. Curtos períodos de desnutrição podem reduzir permanentemente o número de células em determinados órgãos na fase de desenvolvimento fetal, o que pode causar mudança na distribuição de tipos de células, na atividade metabólica e na estrutura do órgão². Existe evidência crescente de que o metabolismo materno e as condições intrauterinas podem programar o desenvolvimento e crescimento da criança^{1,2}.

O crescimento intrauterino restrito (CIUR) ocorre quando o feto não atinge o tamanho determinado pelo seu potencial genético. Este é um problema clínico que atinge em torno de 7-15% das gestações³ e está associado ao aumento da morbidade e mortalidade perinatal, assim como o peso de nascimento o qual pode ser entendido como um indicador das condições gestacionais, e mais espe-

cificamente do crescimento intrauterino⁴⁻⁸. Baixo peso, desproporção no perímetro cefálico, comprimento e peso ao nascer são marcadores de falta de nutrientes em determinadas fases da gestação^{8,9}. Essas alterações, que refletem adaptações fetais para sustentar o seu desenvolvimento, podem permanentemente "programar" a estrutura do corpo, sua função e assim determinar uma doença na fase adulta. Assim se define a programação do feto ou a hipótese de Barker^{1,2,9}.

Crianças de baixo peso ao nascer, independentemente de sua origem social, têm um risco aumentado de apresentar doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2 em relação aos seus pares de maior peso^{10,11}. Embora os fatores relativos ao peso adulto e estilo de vida possam ser fatores de confusão adicional, a associação do baixo peso ao nascimento com doenças crônicas parece persistir após a sua exclusão. Há relação direta entre o baixo peso ao nascer e doença crônica, mesmo após a correção das variáveis de confusão relevantes, incluindo o consumo de álcool, os níveis de exercícios físicos e as condições socioeconômicas^{10,11}.

A mortalidade no período perinatal reflete de maneira geral os fatores vinculados à gestação e ao parto, assim, um número expressivo de mortes por causas evitáveis por ações dos serviços de saúde podem ser evitados. A atenção ao binômio materno-infantil é imprescindível para o sucesso de um adequado crescimento e desenvolvimento do indivíduo¹². Nos achados de Costa et al⁸, observa-se que há incidência de 25% de peso insuficiente entre os recém-nascidos a termo e uma grande proporção de pequenos para a idade¹². Os autores realizaram estudo observacional, e relatam que a incidência de peso ao nascimento insuficiente (PNI) foi de 1/4 do total de nascimentos¹². No Brasil, 68,6% das mortes de crianças com menos de um ano acontecem no período neonatal (até 27 dias de vida), sendo a

1 Division of Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

2 Center for Systems Biology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA.

3 Department of Morphology and Physiology, School of Medicine of ABC, Santo Andre, SP, Brazil.

Correspondence: Luiz Carlos de Abreu. Department of Morphology and Physiology, School of Medicine of ABC, Santo André, SP, Brazil. E-mail: luiz.abreu@fmabc.br

maioria no primeiro dia de vida e parece ter relação com eventos adversos no período gestacional e com o baixo peso¹².

Há também evidências que o tipo de parto é fator corroborador para as implicações dos desfechos futuros, ou estimulador dos fatores epigenéticos de manifestação das complicações do desenvolvimento e crescimento humano, sendo que os desfechos adversos para a saúde da criança mais comuns associados às cesáreas de emergência ou eletivas de gestações a termo são doenças do aparelho respiratório, que elevam consideravelmente a mortalidade perinatal¹¹.

As pesquisas epidemiológicas abordam aspectos como a altura da mãe, peso, etnia e variáveis de paridade, as quais são conhecidas por responder por 20-35% da variabilidade do peso de nascimento a termo¹¹. Pesquisas que abordam o recém-nascido pequeno para a idade gestacional (RN PIG) e a restrição de crescimento intrauterino são bem definidas, entretanto, aquelas que relacionam pequenos para a idade gestacional são quiescentes. Logo, face às dificuldades inerentes a pesquisa com grandes grupos populacionais e a miscigenação entre os povos, é cada vez mais imperiosa a realização de modelos animais para se estudar os efeitos do baixo peso sobre a prole e suas consequências em imediato e em longo prazo no crescimento e desenvolvimento.

Medicina translacional, conceitualmente envolve o conjunto do conhecimento concebido nas bancadas dos laboratórios biomédicos, testados em animais, que serão levados para a clínica, em busca da melhoria no diagnóstico e no tratamento das doenças. As pesquisas com animais (translacionais) são importantes pois quando desenvolvidas com critérios e protocolos rígidos simulam, com grande acurácia, o que poderá acontecer nos seres humanos. Como a grande maioria da mortalidade perina-

tal esta relacionada com fatores que ocorreram durante a gestação, faz-se necessários modelos animais que possam simular e ao mesmo tempo tentar entender o que acontece nesse período.

Um modelo animal de restrição de crescimento ou de uma cesárea precoce poderá servir para verificar os efeitos, ainda na fase neonatal do baixo peso, do peso insuficiente e das cesáreas mal indicadas sobre o tecido biológico. A utilização de marcadores arteriais luminescentes poderão identificar as alterações desses vasos desde as primeiras semanas de gestação e, fornecer informações que poderão ocorrer nos demais órgãos após o nascimento. Em particular, recentes avanços na ótica óptica de pequenos animais, combinado com o uso de microscopia fluorescente, o desenvolvimento de novos contrastes moleculares aprimorados, e novos planos disponíveis para compensar a função dos instrumentos, tem surgido possibilidades de melhor observação biológica e fisiológica da célula in vivo. A combinação de técnicas de imagem, incluindo métodos radiológicos, tais como RNM, TC-X e TC PET, associado com microscopia fluorescente pode ajudar na elucidação de processos fisiopatológicos envolvidos na restrição do crescimento intrauterino, o que leva a novas contribuições para a compreensão atual.

Portanto, é imprescindível que haja pesquisa básica, com abordagem por imagem e outros recursos, com envolvimento de equipe multidisciplinar, com vista a minimizar os desfechos ambientais e intervencionistas sobre o parto. Assim, a contribuição da publicação de Costa et al⁹, evidencia que o problema é atual e relevante no campo da Saúde Pública e que os investimentos devem ser frequentes e em ampla área do conhecimento, tendo a Medicina Translacional papel importante na resolatividade de questões vivenciada por todos aqueles que exercem a pesquisa e a clínica no dia-a-dia.

REFERÊNCIAS:

1. Chmurzynska A. Fetal programming: link between early nutrition, DNA methylation, and complex diseases. *Nutr Rev.* 2010 Feb;68(2):87-98. doi: 10.1111/j.1753-4887.2009.00265.x.
2. Gluckman PD, Hanson MA. Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. *Science.* 2004;305:1733-1736.3.
3. Cetin I, Alvino G. Intrauterine growth restriction: implications for placental metabolism and transport. A review. *Placenta* 2009 Mar;30Suppl A:S77-82.
4. Donaldson PJ, Billy JOG. The impact of prenatal care on birth weight: evidence from an international data set. *Med Care.* 1984; 22: 177-88.
5. McIntire DD, Blomm SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med.* 1999; 340(16):1234-8.
6. Puffer RR, Serrano CN. Características del peso ao nascer. Washington (DC) Organización Panamericana de la Salud; p.89-95 (OPAS-Publicación Científica, nº504), 1988.
7. Rocha JA. Baixo peso, peso insuficiente e peso adequado ao nascer, em 5.940 nascidos vivos na cidade do Recife. *J Pediatr (Rio J).* 1991; 67(9/10):297-304.
8. Costa RS, et al. Incidence and characteristics of insufficient birth weight newborns to underweight from a cohort of neonates in a public hospital regional metropolitan area; *J. Hum Growth and Dev.* 2013; 23(2): 232-238
9. Baker, D.J.P. Maternal nutrition, fetal nutrition and disease in later life. *Nutrition.*[S.l.], v.13, p. 807-813, 1997.
10. Bellingham-Young DA, Adamson-Macedo EN. The impact of birthweight on adult minor illness: a study on a sub-clinical population. *J. Hum Growth and Dev* 2013; 23(1):1-10.
11. Mattos SS, Chaves ME, Costa SM, Ishigami AC, Rêgo SB, Maior VS, Severi R, Lima Filho JL. Which growth criteria better predict fetal programming? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013 Jan;98(1):F81-4. doi: 10.1136/adc.2010.207043.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Saúde da criança: crescimento e desenvolvimento / Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2012. 272 p.: il. (Cadernos de Atenção Básica, nº 33) ISBN 978-85-334-1970-4). p. 23-26.