



Prematuridade e doenças crônicas não transmissíveis

Prematurity and chronic non-transmissible diseases

Prematuridad y enfermedades crónicas no transmisibles

Ana Beatriz Gangana de Castro Silva¹, Izabella Livian dos Santos Filho², Letícia de Souza Vieira³, Isabella Cristina Silva¹, Izabella dos Santos Silva², Luiz Henrique Nacife Gomes¹, Brunella Alcantara Chagas de Freitas⁴.

RESUMO

Objetivo: Buscar na literatura científica as evidências que associam a prematuridade às doenças crônicas dos diversos sistemas do corpo humano. **Revisão bibliográfica:** A prematuridade eleva o risco de doenças crônicas no futuro, a qual está relacionada à interrupção precoce do desenvolvimento intrauterino dos sistemas do corpo humano. As alterações funcionais dos órgãos e modificações endócrino-metabólicas predisõem doenças como obesidade, doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, e síndrome metabólica. Destaca-se também a displasia broncopulmonar, em que o comprometimento da vasculatura e do desenvolvimento alveolar é causado pela imaturidade do sistema e pelo suporte invasivo neonatal. Os distúrbios cognitivos e morfológicos do sistema nervoso também são influenciados pela prematuridade, evidenciando uma maior incidência de paralisia cerebral, autismo, epilepsia e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. O aparelho digestivo, por sua vez, é afetado pelas mudanças da microbiota intestinal, as quais estão associadas à doenças graves como enterocolite necrosante e sepse tardia, além de aumentar o risco de asma, doenças alérgicas, anormalidades do desenvolvimento, obesidade de doenças mentais. **Considerações finais:** Apesar da necessidade de desenvolvimento de mais estudos, as relações entre a prematuridade e o desenvolvimento de doenças crônicas dos sistemas do corpo humano estão evidenciadas na literatura.

Palavras-chave: Prematuridade, Doenças crônicas, Desenvolvimento infantil.

ABSTRACT

Objective: Search the scientific literature for evidence that associates prematurity with chronic diseases of the different systems of the human body. **Literature review:** Prematurity increases the risk of chronic diseases in the future, which is related to the early interruption of the intrauterine development of human body systems. Functional changes in organs and endocrine-metabolic changes predispose diseases such as obesity,

¹ Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG), Belo Horizonte – MG.

² Faculdade de Minas (FAMINAS), Belo Horizonte – MG.

³ Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG), Alfenas – MG.

⁴ Universidade Federal de Viçosa (UFV), Viçosa – MG.

cardiovascular diseases, diabetes mellitus, and metabolic syndrome. Bronchopulmonary dysplasia also stands out, in which the impairment of the vasculature and alveolar development is caused by the immaturity of the system and invasive neonatal support. Cognitive and morphological disorders of the nervous system are also influenced by prematurity, showing a higher incidence of cerebral palsy, autism, epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder. The digestive system, in turn, is affected by changes in the intestinal microbiota, which are associated with serious diseases such as necrotizing enterocolitis and late-onset sepsis, in addition to increasing the risk of asthma, allergic diseases, developmental abnormalities, obesity and mental illnesses. **Final considerations:** Despite the need to develop more studies, the relationships between prematurity and the development of chronic diseases of human body systems are evidenced in the literature.

Keywords: Prematurity, Chronic diseases, Child development.

RESUMEN

Objetivo: Buscar en la literatura científica evidencia que asocie la prematuridad con enfermedades crónicas de los diferentes sistemas del cuerpo humano. **Revisión de la literatura:** La prematuridad aumenta el riesgo de enfermedades crónicas en el futuro, lo que se relaciona con la interrupción temprana del desarrollo intrauterino de los sistemas del cuerpo humano. Los cambios funcionales en los órganos y los cambios endocrino-metabólicos predisponen a enfermedades como la obesidad, las enfermedades cardiovasculares, la diabetes mellitus y el síndrome metabólico. También destaca la displasia broncopulmonar, en la que el deterioro de la vasculatura y el desarrollo alveolar es causado por la inmadurez del sistema y el soporte neonatal invasivo. Los trastornos cognitivos y morfológicos del sistema nervioso también se ven influenciados por la prematuridad, observándose una mayor incidencia de parálisis cerebral, autismo, epilepsia y trastorno por déficit de atención con hiperactividad. El sistema digestivo, a su vez, se ve afectado por cambios en la microbiota intestinal, que se asocian con enfermedades graves como la enterocolitis necrotizante y la sepsis tardía, además de aumentar el riesgo de padecer asma, enfermedades alérgicas, anomalías del desarrollo, obesidad y enfermedades mentales. **Consideraciones finales:** A pesar de la necesidad de desarrollar más estudios, las relaciones entre la prematuridad y el desarrollo de enfermedades crónicas de los sistemas del cuerpo humano se evidencian en la literatura.

Palabras clave: Prematuridad, Enfermedades crónicas, Desarrollo infantil.

INTRODUÇÃO

A prematuridade é uma condição na qual o lactente nasce antes da 37ª semana de gestação, sendo considerada extrema quando o nascimento ocorre antes da 28ª semana (JÖUD A, et al., 2020). Embora os avanços dos cuidados pré-natais e neonatais aumentaram a sobrevivência dos bebês prematuros, o nascimento prematuro e o manejo invasivo da terapia intensiva neonatal elevaram o risco de doenças crônicas ao longo da vida (SOUTH AM, et al., 2019).

As doenças crônicas estão principalmente relacionadas à interrupção precoce do desenvolvimento intrauterino, com destaque aos sistemas respiratório, nervoso, cardiovascular, digestório e endócrino. Embora o sistema cardiovascular seja um dos primeiros a se formar, há uma notável associação entre a prematuridade e as malformações do coração e dos grandes vasos (MASHALLY S, et al., 2018).

Apesar dos problemas estruturais serem significativos, a predisposição ao desenvolvimento de fatores de risco para doenças cardiovasculares na vida adulta, como síndrome metabólica, hipertensão, diabetes e obesidade, está expressivamente associada ao nascimento pré-termo (SULLIVAN MC, et al., 2019).

Os capilares pulmonares desenvolvem-se na 26ª semana de gestação, porém a maior parte do desenvolvimento alveolar ocorre no último trimestre (PRAVIA CL e BENNY M, 2020). Dessa forma, a imaturidade pulmonar e o volume reduzido do órgão, somados à destruição parenquimatosa pelo suporte ventilatório, podem predispor à displasia broncopulmonar e doença pulmonar crônica (HOOVER J, et al., 2020).

O maior risco de distúrbios neuropsicológicos tende a ser inversamente proporcional à idade gestacional, tendo como exemplos os déficits posturais e motores, dispraxias, alterações comportamentais, distúrbios de linguagem, déficit de atenção e hiperatividade e dificuldades de aprendizagem, que impactam significativamente na qualidade de vida do indivíduo em toda a sua vida (GASPARRINI E, et al., 2019).

Por fim, é válido ressaltar as disfunções da microbiota intestinal dos bebês prematuros, o que predispõe à colonização por potenciais patógenos (WESTAWAY JAF, et al., 2021).

Como a microbiota intestinal desempenha um papel crucial no sistema imunológico e na homeostase entre o hospedeiro e a colonização, seu desequilíbrio propicia o desenvolvimento de doenças inflamatórias e metabólicas, destacando-se a enterocolite necrosante (WILLERS M, et al., 2020). O objetivo desta revisão, portanto, é buscar na literatura científica as evidências que associam a prematuridade às doenças crônicas dos diversos sistemas do corpo humano.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Doenças do aparelho cardiovascular

A exposição de crianças prematuras a condições intrauterinas e extrauterinas desfavoráveis pode influenciar no desenvolvimento cardiovascular com possíveis repercussões adversas na infância e na vida adulta (PRAVIA CL e BENNY M, 2020).

Apesar da melhoria das taxas de sobrevivência entre bebês prematuros devido ao progresso nos cuidados obstétricos e neonatais, a prematuridade é um fator que aumenta o risco cardiometabólico, como a disfunção cardíaca, hipertensão arterial, doença cardíaca isquêmica e insuficiência cardíaca (SOUTH AM, et al., 2018; HEIDEMANN LA, et al., 2019; PRAVIA CL e BENNY M, 2020).

Nesse contexto, estudos de imagens evidenciam hipertrofia biventricular no início do período de desenvolvimento pós-natal, disfunção ventricular direita e fração de ejeção reduzida no início da idade adulta, sugerindo uma disfunção cardíaca precoce.

Além disso, há evidências do risco do desenvolvimento de hipertensão arterial, uma vez que, ao se comparar adultos jovens nascidos pré-termo e a termo, observou-se maiores níveis de pressão arterial sistólica entre os nascidos pré-termo, em 3,8 mmHg. A hipertensão arterial também pode se associar ao maior risco de doença coronariana e eventos cerebrovasculares (PRAVIA CL e BENNY M, 2020).

Em relação à doença cardíaca isquêmica, um estudo de coorte identificou que adultos entre 30 e 43 anos nascidos prematuros apresentam um risco relativo aumentado em comparação aos nascidos a termo (PRAVIA CL e BENNY M, 2020).

O risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca, por sua vez, foi evidenciado em crianças e adultos jovens, demonstrando que bebês nascidos extremamente prematuros apresentaram uma taxa de risco 17 vezes maior de desenvolver insuficiência cardíaca quando comparados aos nascidos a termo e que bebês muito prematuros tiveram risco aumentado em mais de três vezes (PRAVIA CL e BENNY M, 2020).

Ainda que os mecanismos fisiopatológicos relacionados ao maior risco das doenças cardiovasculares não estejam elucidados, atualmente existe a hipótese de que a relação entre a prematuridade e tais doenças ocorre pela interrupção da expressão do sistema renina-angiotensina com o nascimento pré-termo.

Esse sistema endócrino é essencial para a regulação adequada da pressão arterial, bem como para o desenvolvimento renal normal, e seu desequilíbrio é caracterizado por uma relação mais elevada de Angiotensina II: Angiotensina 1-7, podendo contribuir para um risco aumentado de hipertensão e outras doenças cardiovasculares em indivíduos nascidos prematuramente (SOUTH AM, et al., 2018).

Por fim, as inadequações nutricionais também estão interligadas aos desfechos cardiovasculares, com possíveis consequências duradouras, elevando o risco para obesidade e distúrbios cardiovasculares na adolescência e vida adulta (HOFSTÄTTER E, et al. 2021; LOPES MN, et al. 2020).

Doenças do sistema endócrino

A obesidade é considerada um grave problema de saúde pública e sua prevalência tem aumentado muito nos últimos 30 anos (MOREAU M, et al., 2019; OU-YANG M, 2020). Evidencia-se que as crianças prematuras possuem risco aumentado para o desenvolvimento de obesidade em comparação às nascidas a termo, porém os fatores de risco para o desenvolvimento precoce da obesidade ainda não estão bem esclarecidos, assim como há lacunas no conhecimento acerca da influência dos hábitos alimentares (FU Y, et al., 2020).

Diante da presente complexidade, um estudo prospectivo de coorte acompanhou mães durante a gravidez e o desenvolvimento das crianças durante os três, seis, nove e 12 meses e, posteriormente, em todos os anos antes dos seis a sete anos de idade.

Foram avaliados antecedentes pré e pós-natais, como características demográficas maternas, antropometria materna, história clínica perinatal (tipo de parto, idade gestacional, peso e comprimento ao nascer), exames laboratoriais, hábitos alimentares pós-natal (amamentação, uso de fórmula e quando iniciou a introdução de alimentar) e padrões de crescimento.

O resultado da pesquisa evidenciou que 12,9% dos bebês prematuros desenvolveram obesidade aos quatro e sete anos de idade, destacando-se as elevações no escore-Z do IMC durante o primeiro ano de idade corrigida como um preditor para a obesidade infantil (FU Y, et al., 2020). Além disso, as mães das crianças que evoluíram para obesidade infantil apresentavam menarca mais precocemente e maiores valores de IMC (FU Y, et al., 2020).

Como estratégia de prevenção, recomenda-se que a introdução de alimentos sólidos seja realizada após os seis meses de idade corrigida, pois acredita-se que este comportamento seja capaz de minimizar as alterações no escore-Z do IMC (FU Y, et al., 2020).

Além da obesidade, o nascimento prematuro pode propiciar outros distúrbios endócrinos, como a Síndrome Metabólica (SM) (LOPES MN, et al., 2020). Esta se caracteriza por fatores de risco cardiovasculares, definidos pela presença de três ou mais alterações metabólicas, dentre elas a hipertrigliceridemia, redução das concentrações de colesterol de alta densidade (HDL), resistência insulínica, hipertensão arterial e obesidade visceral.

Como condições que se relacionam ao seu surgimento encontram-se a predisposição genética e inadequações na atividade física e alimentação (LOPES MN, et al., 2020). Adultos nascidos prematuros possuem aproximadamente 3 a 4 vezes mais probabilidade de preencher critérios para SM (MAKKER K, et al., 2023).

Em um estudo transversal realizado com adolescentes nascidos prematuros, com idades entre 10 e 19 anos, foram avaliados dados do nascimento, tipo de aleitamento e consumo alimentar. Além disso, analisaram-se o peso, altura, circunferência abdominal, pressão arterial, concentrações de glicose, colesterol total e triglicerídeos.

Os resultados da pesquisa demonstraram que o tipo de aleitamento não apresentou associação estatística com alterações desses parâmetros, embora tenham sido observadas maiores taxas de normalidade dos parâmetros avaliados entre os que receberam leite materno. Ademais, constatou-se que os adolescentes nascidos prematuros, mesmo na presença de hábitos alimentares saudáveis, podem apresentar alteração nos perfis pressórico, lipídico, glicêmico e/ou antropométrico, elevando o risco cardiovascular (LOPES MN, et al., 2020).

Diante ao risco de desenvolvimento de diabetes mellitus, sabe-se que crianças nascidas pré-termo apresentam níveis elevados de insulina no cordão umbilical ao nascimento e pós-natal e, independentemente do seu estado de crescimento, a insulina permanece elevada durante a primeira infância.

A presença de níveis plasmáticos de insulina mais elevados ao nascimento e na primeira infância tem como principais causas a prematuridade, raça negra, sexo feminino, tabagismo materno durante a gestação, estresse materno, diabetes materna, sobrepeso e obesidade pré-gestacional (MAKKER K, et al., 2023). Por

último, a osteoporose também pode ser uma complicação da prematuridade. Observa-se que a transferência placentária de cálcio, magnésio e fósforo tendem a ocorrer no último trimestre, o que leva a prejuízos entre os pré-termos.

Além disso, o uso de leite materno não fortificado, deficiência de conteúdo mineral suficiente para formação óssea na nutrição parenteral, massa óssea reduzida em nascidos com baixo peso, dietas desequilibradas e limitações ao exercício físico podem atuar como fatores de risco para osteoporose e doenças cardiometabólicas (PRAVIA CI e BENNY M, 2020).

Doenças crônicas do sistema respiratório

O desenvolvimento da vasculatura pulmonar ocorre na 26^a semana de gestação, porém o desenvolvimento alveolar ocorre no último trimestre, possibilitando a troca de ar por meio da formação da barreira hematoaérea (PRAVIA CL e BENNY M, 2020). Dessa forma, as crianças nascidas pré-termo tendem à imaturidade pulmonar, o que dificulta a realização adequada das funções respiratórias (CRISTEA AI, et al., 2021).

A displasia broncopulmonar é a principal doença pulmonar crônica entre crianças nascidas pré-termo, e comporta-se como uma das principais causas de óbito neonatal entre prematuros (CRISTEA AI, et al., 2021). A doença se manifesta com sintomas respiratórios crônicos, como tosse, sibilância recorrente, limitação de exercícios, hipoxemia e função pulmonar reduzida. Além disso, trata-se de uma condição na qual os pulmões estão comprometidos devido ao uso de ventilação mecânica prolongada e altos níveis de oxigênio, ocasionando uma inflamação crônica e cicatrizes pulmonares que acarreta sequelas respiratórias em longo prazo (LOWE J, et al., 2020; CRISTEA AI, et al., 2021).

Atualmente, há uma escassez de estudos que direcionam o melhor manejo ambulatorial de crianças e adolescentes que possuem doença crônica do pulmão, pois não existe um consenso sobre o uso de medicamentos ou testes de diagnóstico específicos para essas doenças. No entanto, estudos apontam que os pacientes podem se beneficiar com terapias de suporte direcionadas para a prevenção e tratamento das doenças, sendo elas a administração de oxigênio suplementar, medidas para prevenção de infecções, suplementação nutricional e, em alguns casos, avalia-se o uso de broncodilatadores e corticoides inaláveis (LOWE J, et al., 2020; CRISTEA AI, et al., 2021). É fundamental que ocorra uma monitorização longitudinal desses pacientes, considerando o maior risco de desenvolverem alguma doença cardiopulmonar na vida adulta (CRISTEA AI, et al., 2021).

O uso de corticosteroides sistêmicos, por sua vez, deve ser utilizado apenas nos casos em que a ventilação invasiva não consiga ser suspensa (LOWE J, et al., 2020). Ainda assim, embora os regimes precoces de baixas doses de corticosteroides possam ser benéficos em subgrupos de alto risco, evidencia-se que seu uso em doses elevadas pode ocasionar efeitos adversos no desenvolvimento neurológico, incluindo a paralisia cerebral, o que demonstra a necessidade do uso dessas medicações com cautela (LOWE J, et al., 2020).

Devido aos riscos associados ao uso de corticosteroides, outros tratamentos e estratégias preventivas têm sido pesquisadas, um deles é o uso de antibióticos macrolídeos, sendo considerado conforme estudos atuais como recurso terapêutico potencializador na melhora de doenças pulmonares através da erradicação do *Ureaplasma*, bactéria causadora de infecções respiratórias e sistêmicas graves em neonatos, podendo então reduzir os dias de cuidados intensivos e a necessidade de oxigenação (LOWE J, et al., 2020).

Além da doença crônica do pulmão, os macrolídeos são terapia adjuvante para inúmeras condições respiratórias, incluindo fibrose cística e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), que, junto com a asma, destacam-se como principais complicações respiratórias futuras oriundas do nascimento prematuro (PRAVIA CI e BENNY M, 2020).

Doenças crônicas do sistema nervoso

As exposições ambientais pré e pós-natais relacionadas à prematuridade podem afetar o sistema nervoso, desde distúrbios morfológicos a distúrbios cognitivos, como os marcadores epigenéticos no início da vida que precedem alterações neurológicas posteriores e, assim, devem ser considerados os ambientes psicossocial,

intrauterino e pós-natal (OLDENBURG KS, et al., 2020). O desenvolvimento neurológico de prematuros sofre influências do grau de prematuridade e dos fatores que permearam a criança antes e após o nascimento, incluindo os cuidados neonatais e outras doenças, em especial as que possuem resposta inflamatória sistêmica, como a enterocolite necrosante (OLDENBURG KS, et al., 2020).

Entre os prematuros, aqueles com baixo peso ao nascer apresentam risco aumentado de pior desempenho neuromotor, cognitivo, comportamental e escolar em comparação aos prematuros nascidos com peso adequado, durante os 12 a 18 meses de idade corrigida (MURKI S, et al., 2020).

A inflamação sistêmica perinatal em prematuros extremos pode interferir no desenvolvimento neurológico, destacando-se os danos na substância branca cerebral, paralisia cerebral, implicação cognitiva, autismo, epilepsia, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (OLDENBURG KS, et al., 2020). O baixo nível socioeconômico, obesidade materna, infecções maternas, restrição do crescimento fetal, sepse neonatal, hemorragia cerebral grave, enterocolite necrosante e ventilação mecânica prolongada estão relacionados à inflamação sistêmica entre os pré-termos.

Esses fatores, associados aos genéticos e epigenéticos, podem alterar a susceptção aos distúrbios do desenvolvimento do sistema nervoso (OLDENBURG KS, et al., 2020). Entre os prematuros extremos, o sexo masculino apresenta duas vezes maior risco de paralisia cerebral grave, microcefalia, transtorno do espectro do autista e comprometimento cognitivo grave (OLDENBURG KS, et al., 2020).

A paralisia cerebral é uma das alterações comumente associadas ao nascimento prematuro, com relação inversamente proporcional ao grau de prematuridade (CRUMP C, 2020). A etiologia da paralisia cerebral (quadriparesia, diparesia e hemiparesia) é complexa e multifatorial, e sofre influência não só da asfixia ao nascer, mas também da idade gestacional e as condições pré e pós-natais relacionadas (JÖUD A, et al., 2020).

A interrupção do desenvolvimento cerebral e as deficiências no desenvolvimento neurológico podem ser desencadeados por mecanismos moleculares provindos da metilação de genes na placenta, no sangue do cordão umbilical e tecido neonatal, bem como pelo polimorfismo de nucleotídeos, com evidências de biomarcadores proteicos cuja elevação se associa à diparesia e hemiparesia (OLDENBURG KS, et al., 2020).

Apesar da obesidade materna estar associada ao aumento de morbidade e mortalidade materna, fetal e neonatal, ainda não foi encontrada uma relação entre o índice de massa corporal materna e o neurodesenvolvimento aos dois anos de idade corrigida e em relação aos resultados do neurodesenvolvimento neonatal (MOREAU M, et al., 2019). Contudo, há autores que relacionam a obesidade materna com a inflamação materna e neonatal, sendo esta preditiva de déficits cognitivo e acadêmico entre as crianças que foram prematuras extremas (OLDENBURG KS, et al., 2020).

Outros parâmetros relevantes apontados são o menor perímetro cefálico ao nascer e o menor Quociente de Inteligência aos 26 anos entre prematuros com menos de 32 semanas ou menos de 1500g ao nascer. É evidenciada a associação inversa entre a maior probabilidade de hospitalização por epilepsia e as menores idades gestacionais, independentemente de outros fatores perinatais, familiares, crescimento fetal e distúrbios neurológicos (CRUMP C, 2020).

O autismo, perda visual e auditiva grave são outros distúrbios relacionados à prematuridade, com um risco de autismo três vezes maior para um indivíduo nascido extremamente prematuro quando comparado a um nascido a termo e, também, uma taxa de 2-5% de perda visual ou auditiva entre aqueles prematuros extremos (CRUMP C, 2020).

Doenças do aparelho digestivo

A prematuridade, o parto, a alimentação e outros fatores que afetam um indivíduo no início da vida podem levar a repercussões de longo prazo. A microbiota intestinal de um bebê prematuro é vulnerável a distúrbios, sendo as mudanças no microbioma intestinal estritamente associadas a doenças graves que podem levar ao óbito, como a enterocolite necrosante e a sepse tardia (CUNA A, et al., 2021). Essa alteração no microbioma

pode aumentar o risco para o desenvolvimento futuro de asma, doenças alérgicas, anormalidades de desenvolvimento, obesidade e doenças mentais (CUNA A, et al., 2021; WESTAWAY JAF, et al., 2021).

O sistema digestivo humano abriga uma densa e complexa comunidade microbiana, predominada por bactérias. A colonização inicial da microbiota de um indivíduo é fundamental para o desenvolvimento adequado desse sistema e, na ocorrência de desequilíbrios, aumenta-se o risco para o desenvolvimento de doenças gastrointestinais, inflamatórias, metabólicas, neurológicas e cardiovasculares (CUNA A, et al., 2021).

Os neonatos prematuros geralmente enfrentam uma série de más condições para uma adequada colonização da microbiota intestinal, e 25% a 30% são expostos precocemente a germes na ruptura precoce de membranas e infecção intra-amniótica, colonização intestinal pela microbiota da pele em detrimento da vaginal, maior exposição aos germes hospitalares e risco de infecções nosocomiais e uso de antimicrobianos (CUNA A, et al., 2021). Ainda, essas crianças passam por práticas alimentares e uso de medicamentos que modificam negativamente a flora intestinal quando comparadas às nascidas a termo (CUNA A, et al., 2021).

A doença resultante da disbiose intestinal de maior destaque em neonatos prematuros é a enterocolite necrosante, responsável pelo aumento significativo de mortalidade e morbidade dos neonatos (PAMMI e GAUTHAM, 2020). E estudos apontam que os bebês acometidos por essa doença possuem microbiota intestinal alterada, com menor diversidade da microbiota intestinal (PAMMI e GAUTHAM, 2020).

Além disso, precedendo o desenvolvimento da enterocolite necrosante, observa-se uma abundância de Gammaproteobactérias e uma menor taxa de Firmicutes e Bacteroides. A primeira espécie possui uma endotoxina lipopolissacarídica indutora de inflamação intestinal e sistêmica, enquanto as duas últimas espécies se relacionam a melhor saúde intestinal (CUNA A, et al., 2021).

Além disso, disbiose pode se associar posteriormente à alergia, obesidade, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, intolerâncias alimentares, retinopatia da prematuridade, refluxo gastroesofágico e atraso no desenvolvimento motor grosso precoce (CUNA A, et al., 2021; WESTAWAY JAF, et al., 2022; VISSERS KM, et al., 2018). Dessa forma, existe uma busca por estudos com terapia de modulação do microbioma para se prevenir ou atenuar doenças nos prematuros e outros que apontam a necessidade de otimização da nutrição dessas crianças (CUNA A, et al., 2021; HOFSTÄTTER, E, et al., 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As relações entre a prematuridade e o desenvolvimento de doenças crônicas em diversos sistemas do corpo humano estão evidenciadas na literatura, mas ainda há muitas lacunas nesse campo do conhecimento. Os graus de prematuridade – extremo, moderado e tardio – estão estritamente associados ao desenvolvimento dos órgãos intrauterinos e ao risco de desenvolvimento de doenças. Apesar dos avanços dos cuidados pré e neonatais, ainda há escassez de conhecimento das relações entre a imaturidade dos sistemas cardiovascular, endócrino, pulmonar, nervoso e digestório inerentes à prematuridade e os efeitos dos cuidados ofertados aos pré-termos no período neonatal e infância. Dessa forma, destaca-se a importância do desenvolvimento de mais estudos que preencham essas lacunas do conhecimento e permitam mitigar transtornos futuros na saúde de indivíduos nascidos prematuramente.

REFERÊNCIAS

1. CRISTEA AI, et al. Outpatient respiratory management of infants, children, and adolescents with post-prematurity respiratory disease: an official American Thoracic Society clinical practice guideline, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2021; 204(12): 115-133.
2. CRUMP CASEY. An overview of adult health outcomes after preterm birth, *early human development*, 2020; 150: 105187.
3. CUNA A, et al. Dynamics of the preterm gut microbiome in health and disease, *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2021; 320(4): 411-G419.
4. FU Y, et al. Integration of an interpretable machine learning algorithm to identify early life risk factors of childhood obesity among preterm infants: a prospective birth cohort, *BMC medicine*, 2020; 18(1): 1-10.

5. GASPARRINI E, et. al. Long-term follow-up of newborns at neurological risk, *Italian journal of pediatrics*, 2019; 45(1): 38.
6. HEIDEMANN LA, et. al. Prevalence of metabolic syndrome-like in the follow-up of very low birth weight preterm infants and associated factors. *Jornal de Pediatria*, 2019; 95: 291-297.
7. HOFSTÄTTER E, et al. Introduction and feeding practices of solid food in preterm infants born in Salzburg! *BMC pediatrics*, 2021; 21: 1-11.
8. HOOVER J, et. al. Postmenstrual age at discharge in premature infants with and without ventilatory pattern instability, *Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association*, 2020; 40(1): 157–162.
9. HUSTON R, et al. Early fortification of enteral feedings for infants <1250 grams birth weight receiving a human milk diet including human milk-based fortifier, *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*, 2020; 13(2): 215-221.
10. JÖUD A, et al. Associations between antenatal and perinatal risk factors and cerebral palsy: a Swedish cohort study, *BMJ open*, 2020; 10(8).
11. LOPES MN, et al. Dietary habits, anthropometric and metabolic profile of adolescents born prematurely. *Journal of Human Growth and Development*, 2020; 30(2): 241-250.
12. LOWE J, et al. Study protocol: azithromycin therapy for chronic lung disease of prematurity (AZTEC)-a randomised, placebo-controlled trial of azithromycin for the prevention of chronic lung disease of prematurity in preterm infants, *BMJ open*, 2020; 10(10): 041528.
13. MAKKER K, et al. Early-life determinants of childhood plasma insulin levels: implications for primordial prevention of diabetes, *Pediatric research*, 2023; 93(1): 189-197.
14. MASHALLY S, et. al. Late oral acetaminophen versus immediate surgical ligation in preterm infants with persistent large patent ductus arteriosus, *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 2018; 156(5): 1937–1944.
15. MOREAU M, et al. Neonatal and neurodevelopmental outcomes in preterm infants according to maternal body mass index: A prospective cohort study, *Plos one*, 2019; 14(12): 0225027.
16. MURKI S, et al. Growth and neurodevelopmental outcomes at 12 to 18 months of corrected age in preterm infants born small for gestational age. *Indian Pediatrics*, 2020; 57: 301-304.
17. OLDENBURG KS, et. al. Genetic and epigenetic factors and early life inflammation as predictors of neurodevelopmental outcomes, *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, WB Saunders, 2020; 101115.
18. OU-YANG M, et al. Accelerated weight gain, prematurity, and the risk of childhood obesity: a meta-analysis and systematic review, *PloS one*, 2020; 15(5): 0232238.
19. PAMMI M e GAUTHAM S. Enteral lactoferrin supplementation for prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants, *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020; 3.
20. PRAVIA CI e BENNY M. Long-term consequences of prematurity, *Cleveland Clinic journal of medicine*, 2020; 87(12): 759–767.
21. SOUTH AM., et al. Association between preterm birth and the renin– angiotensin system in adolescence: influence of sex and obesity. *Journal of hypertension*, 2018; 36(10): 2092-2101.
22. SOUTH AM, et. al. Obesity is Associated with Higher Blood Pressure and Higher Levels of Angiotensin II but Lower Angiotensin-(1-7) in Adolescents Born Preterm, *The Journal of pediatrics*, 2019; 205: 55-60.
23. SULLIVAN MC, et. al. Prematurity and cardiovascular risk at early adulthood, *Child: care, health and development*, 2019; 45(1): 71-78.
24. VISSERS KM, et al. The timing of initiating complementary feeding in preterm infants and its effect on overweight: a systematic review, *Annals of Nutrition and Metabolism*, 2018; 72(4): 307-315.
25. WESTAWAY JAF, et. al. The bacterial gut microbiome of probiotic-treated very-preterm infants: changes from admission to discharge, *Pediatric research*, 2021; 92(1): 142–150.
26. WILLERS M, et. al. S100A8 and S100A9 Are Important for Postnatal Development of Gut Microbiota and Immune System in Mice and Infants, *Gastroenterology*, 2020; 159(6): 2130–21455.