
Marcadores de resistência insulínica: associação laboratorial e clínica com baixo peso

Insulin resistance markers: clinical and laboratory association with low weight

Luciana Pessoa Maciel DinizORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1774-3869>

Universidade de Pernambuco, Brasil

E-mail: luciana.diniz@upe.br**Jamylle Brenda Araújo da Silva**ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6498-5158>

Universidade de Pernambuco, Brasil

E-mail: jamylle.brenda@upe.br**Taisy Cinthia Ferro Cavalcante**ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1774-3869>

Universidade de Pernambuco, Brasil

E-mail: taisy.cavalcante@upe.br**Amanda Alves Marcelino da Silva**ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5109-3900>

Universidade de Pernambuco, Brasil

E-mail: amanda.silva@upe.br

RESUMO

Objetivo: Associar alterações de marcadores de resistência insulínica do eixo GH/IGF-1 em crianças nascidas baixo peso, relacionando com fatores clínicos e laboratorial. **Métodos:** Trata-se de um estudo descritivo de abordagem quantitativa. A amostra foi por conveniência e para cada criança baixo peso, foi abordada uma criança com o peso adequado, perfazendo um total de 30 recém-nascidos, 15 baixo peso e 15 com peso normal para o nascimento em uma maternidade pública de referência. A análise estatística foi feita por meio dos softwares SPSS V20 e Minitab 16, com análises descritivas e de associações utilizando o Teste T de Student, teste Exato de Fisher e teste de Igualdade de duas proporções, sendo considerado $p \leq 0,05$. **Resultados:** O GH apresentou-se maior no grupo com baixo peso ao nascer. Os valores de IGF-1 foram menores no grupo de baixo peso, porém sem significância estatística na amostra analisada. **Conclusão:** as crianças com baixo peso ao nascer, apresentaram elevação significativa do GH e a não elevação do IGF-1, demonstrando que baixo peso se associa diretamente a síndrome de resistência do GH.

Palavras-chave: Recém-nascido; Recém-nascido de Baixo Peso; Biomarcadores; Hormônio do crescimento; Fator de crescimento insulín-like I

ABSTRACT

Objective: To assess the associations of alterations in insulin resistance markers of the GH/IGF-1 axis in children with low birth weight, correlating them with clinical and laboratory factors. **Methods:** This is a descriptive study with a quantitative approach. The study sample was by convenience, and, for each child with low birth weight, a child with adequate weight was approached, with a total of 30 newborns, 15 with low birth weight and 15 with normal birth weight for birth, at a reference public maternity ward. Statistical analysis was performed using SPSS V20 and Minitab 16 software, with descriptive and association analyses using Student's T test, Fisher's exact test and the two-proportion equality test, considering $p \leq 0.05$. **Results:** GH was higher in the low birth weight group. IGF-1 values were lower in the underweight group, but without statistical significance in the analyzed sample. **Conclusion:** children with low birth weight showed a significant increase in GH and no increase in IGF-1, demonstrating that low birth weight is directly associated with GH resistance syndrome.

Keywords: Newborn; Infant, Low Birth Weight; Biomarkers; Growth Hormone; Insulin-Like Growth Factor I

INTRODUÇÃO

O período fetal é a fase mais influenciada para o estabelecimento de variações fenotípicas, e, diante de fatores ambientais, esses mecanismos podem aumentar a expressão gênica que desregulam, aumentando ou diminuindo, hormônios ou marcadores periféricos (BOGDARINA *et al.*, 2007; PICO; PALOU, 2013). Dentre os vários fatores, está a nutrição, a exposição a dietas de baixa caloria ou pobre proteína em fases precoces da vida podem trazer prejuízos a curto e a longo prazo para o crescimento e desenvolvimento do indivíduo. Entretanto, pesquisas clínicas e experimentais relatam que a mudança no padrão dietético no período pós-natal, especialmente no desmame, com a inserção de dietas hipercalóricas, também pode ser considerado um dos fatores que levam a alterações nos níveis de hormônios e biomarcadores (PICO; PALOU, 2013).

A criança que se desenvolve em ambiente desfavorável apresenta um maior risco de apresentar baixo peso ao nascer, e hormônios importantes para regulação das vias metabólicas tendem a se apresentar com seus níveis alterados, tais como a leptina, um importante sinalizador dos níveis de armazenamento de energia do organismo, o hormônio do crescimento (GH) está relacionado com a sinalização do processo de crescimento e desenvolvimento e o fator de crescimento semelhante a insulina tipo 1 (IGF-1) é um hormônio que funciona como o principal mediador do crescimento somático. O GH e IGF-1 juntos medeiam a regulação de vias metabólicas e celulares envolvidas do período fetal até a primeira infância, fases de maior susceptibilidade a agressões ambientais (FENG; OSGOOD; DYCK, 2018).

Diversos fatores parecem estar envolvidos na regulação dos níveis de GH e IGF-1. O GH é um dos principais promotores da produção de IGF-1 na vida pós-natal e o estado nutricional exerce ação crucial, principalmente nos primeiros anos de vida (CAPUTO *et al.*, 2021). O complexo eixo GH-sistema IGF que regula a adiposidade e anabolismo celular por exemplo pode estar relacionado ao controle dos processos metabólicos, conduzindo alterações importantes relacionados ao peso (WOELFLE *et al.*, 2005). A correlação clínica e hormonal relacionada a condições maternas, desde o pré-natal até o nascimento, pode conduzir uma associação entre o baixo peso e alterações laboratoriais de marcadores de resistência insulínica que aumentam o risco de alterações metabólicas em fases posteriores da vida (GUPTA *et al.*, 2010).

O baixo peso ao nascer (BPN) é definido pelo recém-nascido (RN) que possui peso inferior a 2,500 kg (HUGHES; BLACK; KATZ, 2016). Com base nisso, estima-se que cerca de 15% a 20% de nascidos vivos no mundo nascem com baixo peso, isso equivale a mais de 20 milhões de bebês nascidos por ano, se tornando um problema de saúde pública podendo gerar consequências à médio e grande prazo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014). No Brasil, a distribuição espacial dos números de RN com baixo peso apresenta-se de forma desigual por todo território brasileiro. De acordo com o Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC) no ano de 2019, mais de 7% dos neonatos nasceram com baixo peso, sendo as regiões com maiores taxas: Sudeste, Nordeste e Sul respectivamente (LIMA *et al.*, 2013; SINASC, 1999).

Diante dessa perspectiva, vários estudos apontam que o BPN e a prematuridade sofrem influência de vários fatores, dentre eles, idade materna, fatores socioeconômicos, ocupação da mãe, hábitos de vida materna, qualidade do pré-natal, nível de escolaridade, parto cesáreo quando indicado de forma incorreta, trabalho de parto prematuro, gestações múltiplas, número de gestações, bem como, complicações na gestação como ruptura prematura de membranas amnióticas e o deslocamento prematuro de placenta, sendo essa uma das piores complicações obstétricas (DURA-TRAVE *et al.*, 2020; FREDERIKSEN *et al.*, 2018; VILLAR *et al.*, 2011).

O baixo peso ao nascer está relacionado a um processo indutivo que pode contribuir para o desenvolvimento de distúrbios metabólicos no adulto. Tal fato pode estar relacionado a processos envolvendo marcadores que sofrem possível desregulação diante de um ambiente com déficit nutritivo, comum no baixo peso ou prematuridade (SILVEIRA; HORTA, 2008; NOBILI *et al.*, 2008). Diante disso, o BPN e a prematuridade têm sido um importante fator de risco para inúmeros problemas de saúde na infância, adolescência e na fase adulta (SINGHAL, 2017).

Desse modo, a restrição nutricional, traduzido no baixo peso da criança ao nascer, pode conduzir alterações metabólicas identificadas por meio de marcadores de resistência insulínica como GH e IGF-1. Assim, o baixo peso ao nascer, além de um problema social que aumenta risco de morbimortalidade a curto prazo, pode estar relacionado a efeitos sistêmicos como obesidade, diabetes, dentre outras doenças em fases posteriores da vida, associadas não apenas a fatores ambientais, mas também às questões epigenéticas presentes desde o nascimento do indivíduo.

Nesse contexto, o presente artigo tem como objetivo traçar a associação entre alterações de marcadores de resistência insulínica do eixo GH/IGF-1 em crianças nascidas baixo peso, relacionando com fatores clínicos e laboratorial.

MÉTODOS

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética do Centro Integrado Amaury de Medeiros – CISAM/UPE, sob o parecer 4.728.276. Trata-se de uma coorte, de caráter analítico, com abordagem quantitativa e perspectiva translacional, realizado com recém-nascidos baixo peso e com peso normal, identificadas na sala de parto, centro cirúrgico e alojamento conjunto de um hospital materno-infantil de referência no município de Petrolina - Pernambuco, no primeiro e segundo semestre de 2021. Este município pertence à região do Submédio São Francisco que se enquadra no oeste do estado de Pernambuco.

A pesquisa buscou comparar grupos exposto e não expostos ao baixo peso ao nascer, verificando-se alteração do eixo GH/IGF-1. A amostra do estudo foi por conveniência, pelo fato do pesquisador ter acesso à maternidade referência para o nascimento de recém-nascidos baixo peso. Para cada criança baixo peso, foi abordada uma criança com o peso adequado, perfazendo um total 30 recém-nascidos, 15 baixo peso e 15 com peso normal para o nascimento. A coleta de dados ocorreu no período de junho a agosto de 2021 através de formulário com variáveis sociodemográficas, contendo informações pessoais, familiares e obstétricos, características clínico-obstétricas, perinatais e laboratorial.

Os critérios de inclusão foram: ser residentes, do perímetro urbano ou rural, dos municípios de Petrolina – PE ou Juazeiro – BA; nascidos baixo peso; está internada na sala de parto ou alojamento conjunto; está em condições adequadas para a coleta de material biológico, sem riscos de infecção. Excluiu-se da pesquisa, as crianças que não pertençam a esses dois municípios do Submédio do São Francisco; que estavam internadas na UTI ou alojamento interno, por se tratar de crianças com estado fisiológico mais instáveis com limitações à manipulação, e recém-nascidos submetidas às seguintes condições: diabetes materna, doença da tireoide, anomalias congênitas ou anormalidades cromossômicas, crianças grandes para idade gestacional.

Após a identificação das crianças que poderiam ser incluídas na pesquisa, foi solicitada autorização dos pais ou responsáveis para a coleta sanguínea inicial dos dois marcadores: GH e IGF-1. Foi esclarecida que a coleta do material não afetaria a saúde do recém-nascido e que não conduziria a um novo acesso venoso, e caso fosse necessário, seria realizado por equipe qualificada. Procedida autorização, a equipe laboratorial do setor realizou a coleta sanguínea, pelo sistema de microcoleta, de acordo com a rotina hospitalar, sempre no horário da manhã. Essa amostra já seria utilizada para avaliação laboratorial de outros exames de rotina do serviço como hemograma e tipagem sanguínea. Para os RN selecionados do estudo, o laboratório acrescentou a avaliação dos dois marcadores.

Após a coleta sanguínea, foram coletados os dados sobre o pré-natal, relatório de internação e parto. Em relação as variáveis dependentes categóricas, incluiu-se: peso ao nascer, intercorrência no parto, Apgar no 1º e 5º minutos. As variáveis dependentes contínuas foram os marcadores GH e IGF-1. No que diz respeito às variáveis independentes categóricas, incluiu-se: realização do pré-natal, número de consultas do pré-natal, gestações anteriores, idade da mãe, amamentação após o nascimento e causas do baixo peso. A variável intercorrência no pré-natal foi classificada como variável contínua.

Os dados foram tabulados e codificados no programa Microsoft Excel (2016) com análise estatística pelos softwares: SPSS V20 e Minitab 16. Após processamento dos dados, realizou-se análises descritivas e de associações. Para a análise descritiva das variáveis quantitativas foram realizados cálculos de média, desvio padrão e da frequência absoluta e relativa. Os resultados foram expressos em frequências absolutas e relativas, média e desvio padrão.

O Teste T de Student foi utilizado para as variáveis numéricas populacionais conhecidas com distribuição normal e o Teste Exato de Fisher para o cálculo de probabilidade de associação. Para a variável numérica que não apresentou distribuição normal, foi aplicado o teste não paramétrico Mann-Whitney. Para comparar a proporção de respostas de duas variáveis e/ou se seus níveis foram estatisticamente significantes, foi utilizado o Teste de Igualdade de duas proporções, sendo considerado $p < 0,05$.

Foi utilizado testes estatísticos paramétricos, uma vez que foram testadas normalidades das variáveis quantitativas de desfecho principal através do teste de Shapiro Wilk para amostras pequenas.

RESULTADOS

Foram entrevistadas 30 puérperas, sendo 15 com recém-nascido de peso normal e 15 com baixo peso, apresentando as seguintes características: quanto à idade, a média das entrevistadas foi de 24 anos, sendo a maioria (36,9%) entre 18 e 25 anos; 20% entre 26 e 35 anos; 20% acima de 35 anos e 20% menor de 18 anos. Em relação ao tipo de parto, 80% foram normais e 20% cesárea. Em relação à profissão, 50,0% eram estudantes ou realizam atividades domésticas; a maioria (63,3%) se consideravam pardas, estavam em união estável (50,0%) e recebiam entre um e dois salários-mínimos (60,0%), conforme apresentado na Tabela 1.

Tabela 1 – Caracterização de dados sociodemográficos entre os grupos para distribuição dos fatores qualitativos

		Baixo Peso		Peso Normal		Total		P-valor*
		N	%	N	%	N	%	
Cor	Branca	2	13,3%	3	20,0%	5	16,7%	0,632
	Parda	9	60,0%	10	66,7%	19	63,3%	
	Preta	4	26,7%	2	13,3%	6	20,0%	
Estado civil	Casada	2	13,3%	5	33,3%	7	23,3%	0,390
	Solteira	4	26,7%	4	26,7%	8	26,7%	
	União estável	9	60,0%	6	40,0%	15	50,0%	
Profissão	Agricultora / Autônoma	5	33,3%	5	33,3%	10	33,3%	0,875
	Do Lar / Estudante	8	53,3%	7	46,7%	15	50,0%	
	Registrada	2	13,3%	3	20,0%	5	16,7%	
Renda familiar	Até 1 Salário	5	33,3%	3	20,0%	8	26,7%	0,212
	Entre 1 e 2 salários	9	60,0%	9	60,0%	18	60,0%	
	Entre 2 e 3 salários	0	0,0%	3	20,0%	3	10,0%	
	Mais de 3 salários	1	6,7%	0	0,0%	1	3,3%	

*Exato de Fisher

Fonte: As autoras (2023).

No que diz respeito aos aspectos obstétricos, foi observado que a maior parte das mulheres apresentavam partos anteriores, sendo 43,3% delas multíparas, 20% secundíparas e 36,6% primíparas. A maioria começou o pré-natal no primeiro trimestre e teve em média 6 consultas realizadas por médicos e enfermeiros. No que se refere a intercorrências durante o pré-natal, 19 mulheres tiveram sua gestação sem apresentar qualquer morbidade enquanto 11 apresentaram intercorrências como: pré-eclâmpsia, descolamento prematuro de placenta, infecção do trato urinário, crescimento intrauterino

restrito e ruptura prematura de membranas ovulares. Em relação aos recém-nascidos: 22 foram identificados na sala de parto e oito no alojamento conjunto.

Recém-nascidos de baixo peso apresentaram a escala Apgar, que avalia frequência cardíaca, esforço respiratório, tônus muscular, irritabilidade reflexa e cor da pele, menor do que os não baixo peso. Ainda houve significância estatística na variável relacionada ao marcador de resistência insulínica GH, apresentando -se maior no grupo com baixo peso ao nascer conforme apresentado. Observou-se que os recém-nascidos com baixo peso apresentaram também prematuridade uma vez que a IG média foi de 34,67 semanas ($p < 0,0001$) (Tabela 2).

Tabela 2 – Comparação de fatores quantitativos entre grupos

		Média	Mediana	Desvio Padrão	CV	Min	Max	N	IC	P-valor
Apgar 1° min	Baixo	7,13	7	1,30	18%	3	8	15	0,66	0,021
	Normal	8,07	8	0,70	9%	7	9	15	0,36	
Apgar 5° min	Baixo	8,67	9	0,62	7%	7	9	15	0,31	0,285
	Normal	8,87	9	0,35	4%	8	9	15	0,18	
GH	Baixo	19,41	18,2	7,87	41%	6,61	34,8	15	3,98	0,025
	Normal	11,89	8,45	9,44	79%	1,396	37,76	15	4,78	
IGF-1	Baixo	41,13	45	17,60	43%	14	76	15	8,91	0,593
	Normal	44,93	47	20,77	46%	18	78	15	10,51	
Idade Mãe	Baixo	26,80	25	8,37	31%	15	40	15	4,23	0,565
	Normal	25,13	23	7,25	29%	14	39	15	3,67	
Gestação	Baixo	3,40	2	2,69	79%	1	8	15	1,36	0,284
	Normal	2,47	2	1,92	78%	1	8	15	0,97	
Pariu	Baixo	3,07	2	2,40	78%	1	7	15	1,22	0,279
	Normal	2,20	1	1,86	85%	1	8	15	0,94	
Aborto	Baixo	0,33	0	0,49	146%	0	1	15	0,25	0,739
	Normal	0,27	0	0,59	223%	0	2	15	0,30	
Num. Consultas	Baixo	6,47	6	2,59	40%	3	11	15	1,31	0,276
	Normal	7,53	8	2,67	35%	3	12	15	1,35	
IMC PN	Baixo	28,37	28,39	3,97	14%	20,7	33,7	15	2,01	0,530
	Normal	29,38	29,66	4,65	16%	19,88	36,37	15	2,35	
Idade gestacional	Baixo	34,67	36	2,77	8%	27	36	15		<0,0001*
	Normal	38,53	38	1,46	4%	37	41	15		

*Mann-Whitney

Fonte: As autoras (2023).

Os valores de IGF-1 foram mais baixos no grupo de baixo peso, porém sem significância estatística na amostra analisada. As demais variáveis quantitativas não apresentam correlação relevante com o peso ao nascer. Por estes resultados, verifica-se que existe diferença média significativa entre os grupos para Apgar 1° min e GH. Em Apgar 1° min, obteve-se média de 7,13 para Baixo Peso contra 8,07 em Peso Normal (p -

valor = 0,021). Já o GH a média ficou em 19,41 para baixo peso contra 11,89 em Peso Normal (p-valor = 0,025).

Comparando os grupos para a distribuição da frequência relativa (percentuais) dos fatores qualitativos, averiguou-se que existe diferença estatisticamente significativa entre os grupos para a distribuição dos fatores: “Amamentou na 1ª hora”, “Intercorrência durante o PN”, “Realizou exames laboratoriais de 3º trimestre” e “encaminhado para onde depois do parto”. Em relação às complicações relacionadas ao pré-natal, o percentual nas puérperas com RN baixo peso foi de 73,3%, enquanto nas gestantes cujos RN nasceram com peso normal não ocorreram complicações (p<0,001). No que se refere ao trabalho de parto, 46,7% das mães de RN baixo peso apresentaram intercorrências, enquanto as mães de RN de peso normal não tiveram complicações, sendo esse valor significativo (p-valor=0,006) (Tabela 3).

Tabela 3 – Comparação entre os grupos para distribuição dos fatores qualitativos

		Baixo Peso		Peso Normal		Total		p-valor
		N	%	N	%	N	%	
Alterações exame laboratorial	Não	5	33,3%	8	53,3%	13	43,3%	0,161
	Sim	10	66,7%	7	46,7%	17	56,7%	
Amamentou na 1ª hora	Não	14	93,3%	3	20,0%	17	56,7%	<0,001
	Sim	1	6,7%	12	80,0%	13	43,3%	
Apgar 1º min	Com Risco	8	53,3%	3	20,0%	11	36,7%	0,054
	Sem Risco	7	46,7%	12	80,0%	19	63,3%	
Apgar 5º min	Com Risco	1	6,7%	0	0,0%	1	3,3%	0,500
	Sem Risco	14	93,3%	15	100%	29	96,7%	
Intercorrência durante o Pré-Natal	Não	4	26,7%	15	100%	19	63,3%	<0,001
	Sim	11	73,3%	0	0,0%	11	36,7%	
Intercorrência durante o Parto	Não	8	53,3	15	100,0	23	76,7	0,006
	Sim	7	46,7	0	0	7	23,3	
Num. Consultas	Falho	6	40,0%	3	20,0%	9	30,0%	0,159
	Ideal	9	60,0%	12	80,0%	21	70,0%	
Realizou exames laboratoriais de 1º trimestre	Não	1	6,7%	2	13,3%	3	10,0%	0,388
	Sim	14	93,3%	13	86,7%	27	90,0%	
Realizou exames laboratoriais de 3º trimestre	Não	7	46,7%	2	13,3%	9	30,0%	0,047
	Sim	8	53,3%	13	86,7%	21	70,0%	

Fonte: As autoras (2023).

Entre as gestantes que desenvolveram complicações referentes ao pré-natal, verificou-se a ocorrência de: pré-eclâmpsia (63,6%), trabalho de parto prematuro (27,3%), crescimento intrauterino restrito (45,5%), ruptura prematura de membranas

ovulares (18,2%), crescimento intrauterino restrito (45,5%). Complicações como descolamento prematuro de placenta, infecção do trato urinário, nefrolitíase, outros sangramentos e ansiedade tiveram a mesma porcentagem de 9,1%. A análise foi realizada de forma isolada e associada, pois, uma puérpera poderia desenvolver uma ou várias complicações simultaneamente.

DISCUSSION

Foi visto que recém-nascidos com baixo peso ao nascer apresentam alterações nos valores de GH, acima do ponto de normalidade, com normalização dos valores de IGF – interferindo, assim na curva destes hormônios. Além disso, o baixo Apgar, relacionado ao baixo peso, está diretamente relacionado com os valores alterados.

No presente estudo, notou-se que o perfil das mães de recém-nascidos BPN corroboram com o estudo realizado em Feira de Santana – BA, no ano de 2015, onde o perfil materno de RN baixo peso foi idade superior a 20 anos, cor negra ou parda, possuíam renda mensal superior a um salário-mínimo (COELHO *et al.*, 2018).

Em relação ao pré-natal verificou-se que 40% das gestantes que tiveram filhos com BPN, tiveram o número de consultas inadequadas, ou seja, diferente do preconizado pelo Ministério da Saúde que recomenda o mínimo de 6 consultas intercaladas entre médico e enfermeiro. Embora não tenha tido relevância estatísticas nesse estudo, outros estudos mostram que gestantes que realizaram menos de sete consultas durante o pré-natal tem maior probabilidade de conceber recém-nascidos prematuros, com baixo peso e esses virem a óbito (BRASIL, 2012; NASCIMENTO *et al.*, 2017).

Acerca da relação entre prematuridade e baixo peso ao nascer, observou que 100% dos bebês que nasceram baixo peso eram prematuros, assemelhando-se com achados encontrados no trabalho realizado no Hospital no Pará, onde a prematuridade foi um fator de risco para o nascimento de RN baixo peso (CHERMONT *et al.*, 2019).

Sobre o Apgar no primeiro minuto de vida, verificou-se que 53,3% dos RN baixo peso obtiveram uma pontuação igual o menor que sete, enquanto 20% do RN de peso ideal tiveram a mesma pontuação, valor esse que indica que os RN apresentaram dificuldades leves e moderadas para adaptação à vida extrauterina. A escala de Apgar tem como objetivo mensurar a vitalidade do RN, ela consiste na avaliação de 5 sinais, sendo

eles: frequência cardíaca, a respiração, o tônus muscular, a cor da pele e a presença de reflexo. Cada sinal é pontuado de zero a dois, sendo o somatório com pontuação máxima dez. Ela é aplicada durante o primeiro, quinto e quando necessário, no décimo minuto de vida (SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DO PARANÁ, 2020).

Um estudo realizado em Pernambuco, no ano de 2017, demonstrou que aproximadamente 28% da população de RN baixo peso tiveram Apgar no primeiro minuto de vida uma pontuação menor ou igual a sete, já nos RN com peso normal esse percentual foi de 1,16%. Essa pesquisa corrobora com os achados do presente estudo, pois indica que os RN baixo peso possuem índice de Apgar menor do que os RN de peso ideal (SILVA; SILVA, 2021).

Outro fator que influencia o índice de Apgar é o número de consultas pré-natais, visto que, possui ligação direta com neonatos que nascem com pontuação baixa. De acordo com uma pesquisa realizada a nível nacional, a maioria dos RN de puérperas que tiveram 7 ou mais consultas nasceram com Apgar entre oito e dez. Já em RN com puérperas que tiveram seis consultas ou menos, a maioria teve pontuação Apgar entre zero e sete (MUNIZ *et al.* 2022; THOMÉ *et al.*, 2020).

A escala de Apgar com um e cinco minutos de idade fornece um método aceito e universalmente usado para avaliar o estado do recém-nascido imediatamente após o nascimento (CNATTINGIUS; JOHANSSON; RAZAZ, 2020). Apgar menor nos pacientes de baixo peso é sensível para inferir o risco de mortalidade. No entanto, quando associamos a essa análise a mesma tendência de elevação do GH, pode-se supor que essa escala talvez possua relevância para estratificação de risco relacionada ao desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis. Estudos adicionais relacionando o Apgar aos valores de GH ao nascimento, no entanto, são necessários para conclusões mais robustas (GRIFFIN, 2015).

A literatura científica sobre o entendimento específico e de como o baixo peso ao nascer estimula o GH e as suas respectivas consequências futuras para o desenvolvimento de doenças crônicas restringe quase em sua totalidade a modelos animais experimentos. Assim, dentre as análises realizadas, foi possível encontrar três achados significativos: correlação entre baixo peso e menor Apgar; maiores valores de GH em nascidos com baixo peso e não elevação do IGF-1 (GUPTA *et al.*, 2010).

Durante a inadequação nutricional, os níveis do GH aumentam sob a influência da grelina. Este aumento no GH normalmente seria acompanhado por um aumento no IGF-1. No entanto, a desnutrição também induz as proteínas nutricionalmente responsivas sirtuin 1 (SIRT1) e fator de crescimento de fibroblastos 21 (FGF21) que bloqueiam a transdução do sinal de GH no fígado, bloqueando a via JAK / STAT, limitando a produção de IGF-1 (BRASIL, 2012).

Mecanismos fisiológicos de diferenciação celular, são responsáveis por várias alterações patológicas, como os desarranjos metabólicos relacionados a obesidade e ao diabetes, como exemplos. Vale salientar que tais influências podem acontecer em fases precoces do desenvolvimento, como na vida intraútero ou nos primeiros meses após o nascimento, e ainda assim perdurar por décadas e até mesmo nas gerações subsequentes (OSBORNE-MAJNIK; FU; LANE, 2013).

Compreende-se, portanto, a relação do GH/IGF1 possui funções somáticas regulatórias não só para crescimento, como também para a homeostase das respostas metabólicas aos estímulos externos, especialmente os nutricionais. E que, além de mecanismos hereditários diretos, tal regulação é sensível a mudanças de expressões decorrentes ao meio ambiente, mediadas por mecanismos epigenéticos (MULLIS, 2010).

Em situações de restrição calórica e proteica, típicas no baixo peso ao nascer, é percebido uma resistência hepática ao estímulo do GH com a não excreção proporcional de IGF-1, gerando um crescimento somático direto pelo GH, mas não com a homeostase adequada esperada com a ação IGF- 1 (BRASIL, 2012). Nesse sentido, recém-nascidos baixo peso, em sua maior parte com prematuridade, podem apresentar a desregulação do eixo GH/IGF-1, com consequências metabólicas para um possível acúmulo de gordura ainda na infância ou em fase mais posterior (BARNARD; WATERS, 1997; MARTIN *et al.*, 2017).

Por esse modelo o eixo GH/IGF-1, que exerce papel central na homeostase do catabolismo-anabolismo, pode sofrer alterações induzidas pela restrição nutricional, que repercutem na ação desses hormônios, ocasionando alterações metabólicas complexas que podem estar associadas a doenças metabólicas e cardiovasculares na vida adulta (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014).

A importância dessa regulação do eixo GH/IGF-1 sobre o metabolismo nutricional de nascidos de baixo de peso se dá pela associação cada vez mais evidente da alteração

do eixo GH e IGF-1 para a resistência insulínica e conseqüentemente, aumento do risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares e metabólicas na idade adulta FAZELI; KLIBANSKI, 2014).

O presente estudo mostrou forte associação entre BPN e intercorrência durante o pré-natal ou parto, demonstrando risco aumentado de alterações de marcadores com estas intercorrências devido o risco de baixo peso. Assim, os resultados encontrados atestaram a significância estatística na associação BPN e presença de complicações no pré-natal, entre elas: pré-eclâmpsia, descolamento prematuro de placenta, trabalho de parto prematuro, infecção do trato urinário, crescimento intrauterino restrito e ruptura prematura de membranas ovulares. Corroborando com os achados da literatura que mostram que ruptura prematura de membranas amnióticas, trabalho de parto prematuro e o deslocamento prematuro de placenta influenciam o nascimento de RN baixo peso (FIGUEIREDO; DA CRUZ; GOMES FILHO, 2015; MOREIRA; SOUSA; SARNO, 2018; BUENDGENS; TELES; GONÇALVES *et al.*, 2017).

O achado desse estudo, portanto, fortalece esse modelo uma vez que os valores de GH maiores encontrados no grupo de baixo peso não se associaram com o aumento do IGF-1, como esperado em condições fisiológicas, mas não vistos quando a restrição nutricional se faz presente como descrito anteriormente.

CONCLUSÃO

As crianças com baixo peso ao nascer, mesmo com etiologias variadas, apresentaram elevação significativa do GH e a não elevação do IGF-1, demonstrando que baixo peso se associa diretamente a síndrome de resistência do GH.

Os achados da escala Apgar, bem como de elevação GH com não elevação concomitante do IGF-1, vistos nessa pesquisa, ganham relevância uma vez que condizem com os modelos teóricos e animais, esses sim, exaustivamente estudados.

REFERÊNCIAS

BARNARD, R.; WATERS, M. J. The serum growth hormone binding protein: pregnant with possibilities. **J Endocrinol**, Bristol, v. 153, n. 1, p. 1-14, abr. 1997. DOI 10.1677/joe.0.1530001. Disponível em: <https://doi.org/10.1677/joe.0.1530001>. Acesso em: 29 abr. 2023.

BOGDARINA, I.; WELHAM, S.; KING, P. J.; *et al.* Epigenetic modification of the renin-angiotensin system in the fetal programming of hypertension. **Circ Res**, Baltimore, v. 100, n. 4, p. 520-526, apr. 2007. DOI 10.1161/01.RES.0000258855.60637.58. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000258855.60637.58>. Acesso em: 29 abr. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Caderno de Atenção Básica - Atenção ao pré-natal de baixo risco**. Série A. Normas e Manuais Técnicos Cadernos de Atenção Básica, n° 32. Departamento de Atenção Básica. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2012. 320 p. Available from: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/cadernos_atencao_basica_32_prenatal.pdf. Acesso em: 21 jan. 2023.

BUENDGENS, B. B.; TELES, J. M.; GONÇALVES, A. D. C.; *et al.* Características maternas na ocorrência da prematuridade tardia. **Rev enferm UFPE on line**, Recife, v. 11, p. 2897-2906, jul. 2017. Supl. 7. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1032507>. Acesso em: 29 jan. 2023.

CAPUTO, M.; PIGNI, S.; AGOSTI, E.; *et al.* Regulation of GH and GH Signaling by Nutrients. **Cells**, Basel, v. 10, n. 6, e1376, jun. 2021. DOI 10.3390/cells10061376. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cells10061376>. Acesso em: 29 abr. 2023.

CHERMONT, A.; MIRALHA, A. L.; DE SOUZA FILHO L. E. C.; *et al.* Fatores associados ao baixo peso ao nascer em uma maternidade pública. **Para Res Med J**, Belém, v. 3, n. 1, e03, nov. 2019. DOI 10.4322/prmj.2019.003. Disponível em: <https://doi.org/10.4322/prmj.2019.003>. Acesso em: 29 jan. 2023.

CNATTINGIUS, S.; JOHANSSON, S.; RAZAZ, N. Apgar Score and Risk of Neonatal Death among Preterm Infants. **N Engl J Med**, Boston, v. 383, n. 1, p. 49-57, jul. 2020. DOI 10.1056/NEJMoa1915075. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915075>. Acesso em: 29 abr. 2023.

COELHO, J. M. F.; GALVÃO, C. R.; RODRIGUES, R. M.; *et al.* Associação entre qualidade do pré-natal e baixo peso ao nascer em uma instituição hospitalar em Feira de Santana. **Rev epidemiol controle infecç**, Santa Cruz do Sul, v. 8, n. 2, p. 129-135, abr. 2018. DOI 10.17058/reci.v1i2.10406. Disponível em: <https://doi.org/10.17058/reci.v1i2.10406>. Acesso em: 29 abr. 2023.

DURA-TRAVE, T.; SAN MARTIN-GARCIA, I.; GALLINAS-VICTORIANO, F.; *et al.* Catch-up growth and associated factors in very low birth weight infants. **An Pediatr (Engl Ed)**, Barcelona, v. 93, n. 5, p. 282-288, nov. 2020. DOI

10.1016/j.anpedi.2019.06.017. Disponível em:
<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.06.017>. Acesso em: 29 abr. 2023.

FAZELI, P. K.; KLIBANSKI, A. Determinants of GH resistance in malnutrition. **J Endocrinol**, Bristol, v. 220, n. 3, R57-R65, mar. 2014 DOI 10.1530/JOE-13-0477. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/JOE-13-0477>. Acesso em: 29 abr. 2023.

FENG, C.; OSGOOD, N. D.; DYCK, R. F. Low Birth Weight, Cumulative Obesity Dose, and the Risk of Incident Type 2 Diabetes. **J Diabetes Res**, London, v. 2018, e8435762, jan. 2018. DOI 10.1155/2018/8435762. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2018/8435762>. Acesso em: 29 abr. 2023.

FIGUEIREDO, A. C. M. G.; DA CRUZ, S. S.; GOMES FILHO, I. S.; *et al.* Fatores de risco do baixo peso ao nascer nos municípios de Juazeiro (BA) e Petrolina (PE). **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, Salvador, v. 14, n. 1, p. 22-29, ago. 2015. DOI 10.9771/cmbio.v14i1.12549. Disponível em: <https://doi.org/10.9771/cmbio.v14i1.12549>. Acesso em: 29 jan. 2023.

FREDERIKSEN, L. E.; ERNST, A.; BRIX, N.; *et al.* Risk of Adverse Pregnancy Outcomes at Advanced Maternal Age. **Obstet Gynecol**, New York, v. 131, n. 3, p. 457-463, mar. 2018. DOI 10.1097/AOG.0000000000002504. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002504>. Acesso em: 29 abr. 2023.

GRIFFIN, I. J. Catch-Up Growth: Basic Mechanisms. **Nestle Nutr Inst Workshop Ser**, Basel, v. 81, p. 87-97, jun. 2015. DOI 10.1159/000365806. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000365806>. Acesso em: 29 abr. 2023.

GUPTA, M.; ZAHEER; JORA, R.; *et al.* Breast feeding and insulin levels in low birth weight neonates: a randomized study. **Indian J Pediatr**, New Delhi, v. 77, n. 5, p. 509-513, abr. 2010. DOI 10.1007/s12098-010-0065-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12098-010-0065-6>. Acesso em: 29 abr. 2023.

HUGHES M. M.; BLACK, R.E.; KATZ, J. 2500-g Low Birth Weight Cutoff: History and Implications for Future Research and Policy. **Matern Child Health J**, New York, v. 21, n. 2, p. 283-289, jul. 2016. DOI 10.1007/s10995-016-2131-9. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10995-016-2131-9>. Acesso em: 29 abr. 2023.

LIMA, M. C.; DE OLIVEIRA, G. S.; LYRA, C. O.; *et al.* The spatial inequality of low birth weight in Brazil. **Cien Saude Colet**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 8, p. 2443-2452, ago. 2013. DOI 10.1590/S1413-81232013000800029. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1413-81232013000800029>. Acesso em: 29 abr. 2023.

MARTIN, A.; CONNELLY, A.; BLAND, R. M.; *et al.* Health impact of catch-up growth in low-birth weight infants: systematic review, evidence appraisal, and meta-analysis. **Matern Child Nutr**, Oxford, v. 13, n. 1, e:10.1111/mcn.12297, jan. 2017. DOI 10.1111/mcn.12297. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/mcn.12297>. Acesso em: 29 abr. 2023.

MOREIRA, A. I. M.; SOUSA, P. R. M.; SARNO, F. Baixo peso ao nascer e seus fatores associados. **Einstein (São Paulo)**, São Paulo, v. 16, n. 4, eAO4251, out. 2018.

DOI 10.31744/einstein_journal/2018AO4251. Disponível em:
https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2018AO4251. Acesso em: 29 jan. 2023.

MULLIS, P. E. Genetics of growth hormone deficiency, **J Clin Res Pediatr Endocrinol**, Istanbul, v. 2, n. 2, p. 52-62, jun. 2010. DOI 10.4274/jcrpe.v2i2.52. Disponível em: <https://doi.org/10.4274/jcrpe.v2i2.52>. Acesso em: 29 abr. 2023.

MUNIZ, E. B.; PONTES, B. R.; SILVA, A. C.; *et al.* Baixo Índice de Apgar Associado a Fatores Obstétricos e Neonatais Registrados em uma Maternidade do Interior do Ceará/Brasil. **Revista Interdisciplinar Encontro das Ciências-RIEC**, Icó, v. 5, n. 2, p. 86-99, ago. 2022. Disponível em:
<https://riec.univs.edu.br/index.php/riec/article/view/248>. Acesso em: 29 jan. 2023.

NASCIMENTO, I. B.; FLEIG, R.; PACHECO, V.C.; *et al.* Assistência pré-natal e resultado perinatal. **Rev bras promoç saúde**, Fortaleza, v. 30, n. 2, p. 187-194, jun. 2017. DOI 10.5020/18061230.2017.p187. Disponível em:
<https://doi.org/10.5020/18061230.2017.p187>. Acesso em: 29 jan. 2023.

NOBILI, V.; ALISI, A.; PANERA, N.; *et al.* Low birth weight and catch-up-growth associated with metabolic syndrome: a ten year systematic review. **Pediatr Endocrinol Rev**, Netanya, v. 6, n. 2, p. 241-247, dez. 2008. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19202511/>. Acesso em: 29 abr. 2023.

OSBORNE-MAJNIK, A.; FU, Q.; LANE, R. H. Epigenetic mechanisms in fetal origins of health and disease. **Clin Obstet Gynecol**, Hagerstown, v. 56, n. 3, p. 622-632, set. 2013. DOI: 10.1097/GRF.0b013e31829cb99a. Disponível em:
<https://doi.org/10.1097/GRF.0b013e31829cb99a>. Acesso em: 29 abr. 2023.

PICO, C.; PALOU, A. Perinatal programming of obesity: an introduction to the topic. **Front Physiol**, Lausanne, v. 4, p. 255, sep. 2013. DOI 10.3389/fphys.2013.00255. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00255>. Acesso em: 29 abr. 2023.

SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DO PARANÁ. Caderno de Atenção à Saúde da Criança Recém-Nascido de Risco. Curitiba: Secretaria de Estado da Saúde, 2020. 68 p. Disponível em:
https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos_restritos/files/documento/2020-07/pdf1.pdf. Acesso em: 29 abr. 2023.

SILVA, E. R.; SILVA, M. G. P. Perfil de recém-nascidos de baixo peso ao nascer no Estado de Pernambuco. **Revista de Enfermagem Digital Cuidado e Promoção Saúde**, Recife, v. 3, p. 1-6, abr. 2021. DOI 10.5935/2446-5682.20210011. Disponível em:
<https://www.doi.org/10.5935/2446-5682.20210011>. Acesso em: 29 jan. 2023

SILVEIRA, V. M.; HORTA, B. L. Birth weight and metabolic syndrome in adults: meta-analysis. **Rev Saude Publica**, São Paulo, v. 42, n. 1, p. 10-18, fev. 2008. DOI 10.1590/S0034-89102008000100002. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0034-89102008000100002>. Acesso em: 29 abr. 2023.

SINASC. **Sistemas de Informações sobre Nascidos Vivos**. Nascimento por peso ao nascer. Brasília: Ministério da Saúde, 1999.

SINGHAL, A. Long-Term Adverse Effects of Early Growth Acceleration or Catch-Up Growth. **Ann Nutr Metab**, Basel, v. 70, n. 3, p. 236-240, mar. 2017. DOI 10.1159/000464302. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000464302>. Acesso em: 29 abr. 2023.

THOMÉ, M. T.; AMARAL, G. R.; MIRANDA, C. C.; *et al.* Análise do pré-natal e do Apgar no 1º minuto de nascidos vivos em 2018. **Braz J Develop**, Curitiba, v. 6, n. 8, p. 54384-54392, ago. 2020. DOI 10.34117/bjdv6n8-015. Disponível em: <https://doi.org/10.34117/bjdv6n8-015>. Acesso em: 29 jan. 2023.

VILLAR, J.; PAPAGEORGHIU, A. T.; KNIGHT, H. E.; *et al.* The preterm birth syndrome: a prototype phenotypic classification. **Am J Obstet Gynecol**, St. Louis, v. 206, n. 2, p. 119-123, oct. 2011. DOI 10.1016/j.ajog.2011.10.866. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.10.866>. Acesso em: 29 abr. 2023.

WOELFLE, J.; CHIA, D. J.; MASSART-SCHLESINGER, M.B.; *et al.* Molecular physiology, pathology, and regulation of the growth hormone/insulin-like growth factor-I system. **Pediatr Nephrol**, Berlin, v. 20, n. 3, nov. 2004. DOI 10.1007/s00467-004-1602-1. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00467-004-1602-1>. Acesso em: 29 abr. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global nutrition targets 2025: low birth weight policy brief**. Geneva: World Health Organization, 2014. 8 p. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-NMH-NHD-14.5>. Acesso em: 29 abr. 2023.