

CONSEQUÊNCIAS DA INFLAMAÇÃO SISTÊMICA NEONATAL RELACIONADA AO SISTEMA PURINÉRGICO NO NEURODESENVOLVIMENTO DE PREMATUROS: REVISÃO INTEGRATIVA

Andressa Schneider Studt¹
Glícia Rezende Lemos de Almeida²
Andréia Machado Cardoso³

¹ Acadêmica do curso de graduação em Medicina. Universidade Federal da Fronteira Sul. E-mail: andressa.studt@estudante.uffs.edu.br. Orcid: <https://orcid.org/0009-0006-6759-2030>.

² Acadêmica do curso de graduação em Medicina. Universidade Federal da Fronteira Sul. E-mail: glicia.almeida@estudante.uffs.edu.br. Orcid: <https://orcid.org/0009-0003-1225-3566>.

³ Bioquímica Toxicológica, Doutora em Ciências Biológicas. Universidade Federal da Fronteira Sul. E-mail: andreia.cardoso@uffs.edu.br. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-4243-8855>.

RESUMO EXPANDIDO

Introdução: A prematuridade, definida como o nascimento antes da 37ª semana de gestação, emerge como uma das principais preocupações na saúde global, representando a principal causa de mortalidade em crianças menores de cinco anos (Spoto *et al.*, 2024). Apesar dos avanços significativos nos cuidados neonatais, bebês nascidos prematuramente continuam a enfrentar riscos substancialmente maiores a desfechos adversos em comparação com aqueles nascidos a termo, sendo a gravidade do risco diretamente proporcional ao grau de prematuridade (Spoto *et al.*, 2024). As consequências da prematuridade abrangem um espectro amplo, manifestando-se em desafios de saúde e crescimento, complicações respiratórias e gastrointestinais, e, notavelmente, comprometimentos no neurodesenvolvimento que podem persistir até a vida adulta (Spoto *et al.*, 2024). Essas deficiências podem afetar criticamente habilidades motoras, cognitivas, comunicativas e socioemocionais, impondo um fardo considerável sobre as crianças, seus cuidadores e os sistemas de saúde (Spoto *et al.*, 2024), o que reforça a necessidade do desenvolvimento de pesquisas nesta temática. **Objetivo:** Apresentar objetivamente a relação entre aspectos da prematuridade com o Sistema Purinérgico e os desfechos neurológicos advindos da inflamação sistêmica. **Metodologia:** Foram utilizados descritores DeCS/BVS combinados ao operador booleano “AND” para captura de materiais no banco de dados *PubMed* disponíveis de Junho a Setembro de 2025. Dos resultados encontrados, foram selecionados aqueles de pertencimento integral ao foco temático do estudo. Os dados mais relevantes destes foram selecionados e condensados neste resumo de um trabalho que consiste em uma revisão integrativa de literatura de caráter qualitativo. **Resultados e discussão:** O período entre o terceiro

trimestre gestacional e os primeiros meses de vida extrauterina corresponde a uma fase crítica da maturação cerebral, o neurodesenvolvimento, caracterizado por intensos processos de mielinização, proliferação e migração neuronal, sinaptogênese e estabelecimento de redes funcionais no Sistema Nervoso Central. A interrupção precoce dessa progressão fisiológica, aliada a fatores como instabilidade clínica, exposição a ambientes hospitalares adversos e processos inflamatórios sistêmicos, pode resultar em alterações estruturais e funcionais duradouras no cérebro do recém-nascido pré-termo, com consequências sobre domínios cognitivos, motores e comportamentais (Tomiyasu *et al.*, 2022; Spoto *et al.*, 2024). Ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa (LC-PUFAs) são aspectos bioquímicos relevantes ao perfil inflamatório de neonatos prematuros e seu neurodesenvolvimento. O ácido araquidônico (ARA) e o ácido docosa-hexaenoico (DHA) atuam como nutrientes essenciais para o desenvolvimento cerebral, visual e imunológico, com uma transferência significativa da mãe para o feto ocorrendo no terceiro trimestre da gestação (Klevebro *et al.*, 2024). O DHA está envolvido na formação de membranas neuronais e na plasticidade sináptica, enquanto o ARA contribui para a sinalização celular, regulação da inflamação e desenvolvimento vascular (Sambra *et al.*, 2021). Prematuros, por nascerem antes desse período crítico, apresentam níveis plasmáticos drasticamente reduzidos desses ácidos graxos, o que os coloca em risco para comprometimentos no neurodesenvolvimento e outras complicações, como displasia broncopulmonar (DBP), hemorragia intraventricular (HIV) e enterocolite necrosante (NEC) (Klevebro *et al.*, 2024). Klevebro *et al.* (2024) demonstraram que 72% das proteínas do proteoma plasmático associadas aos níveis de ARA e DHA têm relação com a inflamação, incluindo citocinas pró e anti-inflamatórias, quimiocinas, receptores e reguladores da resposta imune inata e adaptativa. Uma das citocinas inflamatórias negativamente associadas aos níveis de ARA e DHA é a Interleucina 6 (IL-6). Isto significa que quanto maiores os níveis desses ácidos graxos, menores são os níveis dessa citocina. Esse achado sugere que os ácidos graxos contribuem para um estado inflamatório diminuído, apoiando os efeitos não-antagônicos e potencialmente sinérgicos do DHA e ARA sobre o proteoma da inflamação em recém-nascidos prematuros. A IL-6 é uma citocina modulada pelo sistema purinérgico, e pode ser secretada por micróglia e astrócitos em resposta à ativação do P2X7R (Lu *et al.*, 2017), receptor clássico do sistema. Um estudo de caso revelou que, no sistema nervoso central, a hiperprodução de IL-6 pode levar à ativação persistente de células gliais, aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica e liberação de mediadores inflamatórios que contribuem para dano tecidual. Os dados do estudo demonstram que a secreção cronicamente elevada dessa citocina está relacionada a quadros neurológicos autoinflamatórios, caracterizados por inflamação

não controlada e comprometimento funcional progressivo, evidenciando seu papel central na patogênese de doenças neuroinflamatórias (Salsano *et al*; 2013) Portanto, infere-se que os baixos níveis de DHA e ARA, que favorecem a maior concentração de IL-6, propiciam um estado inflamatório crônico nos nascidos prematuros. Tal condição culmina nos prejuízos previamente mencionados, com destaque para o quadro neurológico autoinflamatório, cujos danos são potencializados pela deficiência desses ácidos graxos essenciais. **Contribuições do trabalho em direção aos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável:** Este trabalho se alinha diretamente ao ODS 3 – Saúde e Bem-Estar, especialmente à meta 3.2, que busca até 2030 acabar com as mortes evitáveis de recém-nascidos e crianças menores de 5 anos, reduzindo a mortalidade neonatal para pelo menos 12 por mil nascidos vivos. Ao explorar a relação entre inflamação sistêmica, sistema purinérgico e desfechos neurológicos em prematuros, o estudo contribui para a formulação de estratégias de prevenção e cuidado que impactam diretamente na sobrevivência e no desenvolvimento saudável desses indivíduos. Também se vincula ao ODS 9 – Indústria, Inovação e Infraestrutura, em especial à meta 9.5, que busca reforçar a pesquisa científica e melhorar a capacidade tecnológica dos setores industriais, inclusive aumentando substancialmente o número de trabalhadores em pesquisa e desenvolvimento. Ao evidenciar lacunas no conhecimento e indicar a necessidade de novos biomarcadores e protocolos clínicos, o estudo incentiva inovação em práticas assistenciais e no desenvolvimento de tecnologias em saúde. Por fim, dialoga com o ODS 10 – Redução das Desigualdades, com ênfase na meta 10.2, que objetiva, até 2030, empoderar e promover a inclusão social, econômica e política de todas as pessoas, independentemente de idade ou condição socioeconômica. A prematuridade e suas complicações afetam de forma desproporcional populações em contextos de vulnerabilidade; portanto, a compreensão dos fatores que comprometem o neurodesenvolvimento neonatal pode orientar políticas públicas que minimizem desigualdades em saúde e promovam maior equidade no acesso a cuidados especializados. **Considerações finais:** O presente trabalho evidenciou que a inflamação sistêmica neonatal, modulada pelo sistema purinérgico e pela deficiência de ácidos graxos essenciais como DHA e ARA, constitui um fator determinante para o comprometimento do neurodesenvolvimento em prematuros. A análise da literatura apontou que a desregulação de citocinas pró-inflamatórias, em especial a IL-6, está associada a processos neuroinflamatórios persistentes, que repercutem em déficits motores, cognitivos e socioemocionais. Apesar da relevância dos achados, destaca-se como limitação a escassez de estudos longitudinais que acompanhem os efeitos dessas alterações ao longo da vida adulta, o que reforça a necessidade de futuras pesquisas clínicas e translacionais. Recomenda-se o aprofundamento das investigações sobre

intervenções nutricionais, terapias farmacológicas moduladoras do sistema purinérgico e biomarcadores precoces de inflamação, a fim de subsidiar estratégias de cuidado mais eficazes. Assim, o estudo reafirma a importância da ciência para a promoção da saúde e para a formulação de políticas públicas voltadas à redução das consequências da prematuridade e à melhoria da qualidade de vida da população neonatal.

Descritores: Inflamação; Transtornos do Neurodesenvolvimento; Recém-Nascido Prematuro; Agentes Purinérgicos.

REFERÊNCIAS

SPOTO, G. *et al.* Editorial: Neurodevelopment and preterm birth. **Frontiers in Neurology**, v. 15, abr. 2024.

KLEVEBRO, S. *et al.* Arachidonic acid and docosahexaenoic acid levels correlate with the inflammation proteome in extremely preterm infants. **Clinical Nutrition**, v. 43, n. 5, p. 1162–1170, maio 2024.

TOMIYASU, M. *et al.* Altered brain metabolite concentration and delayed neurodevelopment in preterm neonates. **Pediatric Research**, v. 91, n. 1, p. 197–203, jan. 2022.

LU, W. *et al.* The P2X7 receptor links mechanical strain to cytokine IL-6 up-regulation and release in neurons and astrocytes. **Journal of Neurochemistry**, v. 141, n. 3, p. 436–448, maio 2017.

SALSANO, E. *et al.* An autoinflammatory neurological disease due to interleukin 6 hypersecretion. **Journal of Neuroinflammation**, v. 10, p. 29, fev. 2013.

Eixo: Racionalidades médicas e práticas integrativas em saúde;

Financiamento: UFFS e FAPESC.

Agradecimentos: Não se aplica.